

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI  
(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011615210     \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 98-032338/\*199803\*

XRAM Acc No: C98-010934

Agent to treat autoimmune disease other than Type I diabetes -  
containing an agent to improve resistance to insulin, preferably e.g.  
thiazolidine-dione derivative

Patent Assignee: SANKYO CO LTD (SANY )

Inventor: FUJITA T; FUJIWARA T; FUKUSHIGE J; HORIKOSHI H; HOSOKAWA T;  
KURAKATA S

Number of Countries: 028    Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9745141	A1	19971204	WO 97JP1827	A	19970529	A61K-045/00	199803 B
AU 9729765	A	19980105	AU 9729765	A	19970529	A61K-045/00	199821

Priority Applications (No Type Date): JP 96319225 A 19961129; JP 96138667 A  
19960531; JP 96181850 A 19960711

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing	Notes	Application	Patent
WO 9745141	A1	J	91				

Designated States (National): AU CA CN CZ HU KR MX NO NZ RU US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC  
NL PT SE

AU 9729765    A                      Based on                      WO 9745141

Abstract (Basic): WO 9745141 A

An agent for the prevention and treatment of autoimmune diseases  
(excluding type I diabetes) contains a component (C) to improve  
resistance to insulin.

Preferably (A) is e.g. the compound of formula (I). R1, R2 = H or  
1-5C alkyl; R3 = H, 1-6C aliphatic acyl, 6-8C cycloalkylcarbonyl,  
benzoyl or naphthoyl (both optionally substituted by 1-4C alkyl, 1-4C  
alkoxy, OH, halo, amino, mono- or di(1-4C alkyl)amino or nitro),  
heterocyclacyl (with 4-7 membered ring containing up to three O, N  
and/or S atoms), phenylacetyl or phenylpropionyl (both optionally  
substituted by one or more halo), cinnamoyl, 2-7C alkoxy carbonyl or  
benzyloxy carbonyl; R4, R5 = H, 1-5C alkyl or 1-5C alkoxy; or R4+R5 =

1-4C alkylenedioxy; X, Y = O or NH; n = 1-3.

USE - (A) is used to inhibit lymphocyte infiltration, for the prevention and treatment of autoimmune diseases of the whole body or of particular organs, especially rheumatoid arthritis (juvenile or chronic), erythematosus or Hashimoto disease (claimed), Sjogren's disease, systemic scleroderma, connective tissue disease, skin-muscle inflammation, pernicious anaemia, ulcerative colitis, chronic progressive glomerulonephritis, multiple sclerosis, post-myocardial thrombosis syndrome, rheumatic fever, Behcet's disease, masculinisation-type infertility, Goodpasture disease, Addison's disease etc.

Dosage is 0.1-1000 mg/day orally or 0.01-500 mg/day non-orally.

Dwg.0/0

Title Terms: AGENT; TREAT; AUTO; IMMUNE; DISEASE; TYPE; DIABETES; CONTAIN;  
AGENT; IMPROVE; RESISTANCE; INSULIN; PREFER; THIAZOLIDINE; DI; ONE;  
DERIVATIVE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-045/00

International Patent Class (Additional): A61K-031/42; A61K-031/425;

C07D-413/12; C07D-417/12

File Segment: CPI



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, C07D 413/12, 417/12, A61K 31/42, 31/425</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/45141</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月4日(04.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01827</p> <p>(22) 国際出願日 1997年5月29日(29.05.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/138667 1996年5月31日(31.05.96) JP 特願平8/181850 1996年7月11日(11.07.96) JP 特願平8/319225 1996年11月29日(29.11.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 藤原俊彦(FUJIWARA, Toshihiko)[JP/JP] 蔵方慎一(KURAKATA, Shinichi)[JP/JP] 藤田 岳(FUJITA, Takashi)[JP/JP] 細川常通(HOSOKAWA, Tsunemichi)[JP/JP] 福重潤一郎(FUKUSHIGE, Junichiro)[JP/JP] 堀越大能(HORIKOSHI, Hiroyoshi)[JP/JP] 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, CZ, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: REMEDY FOR AUTOIMMUNE DISEASES</p> <p>(54)発明の名称 自己免疫疾患治療剤</p> <p>(57) Abstract A preventive or remedy for autoimmune diseases excluding diabetes type I which contains as the active ingredient a substance improving insulin resistance.</p>		

# (57) 要約

インスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤または治療剤。

## 参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MR	モリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CM	カムeroon	KZ	大韓民国	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	LC	セントルシア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国			RO	ルーマニア		
DE	ドイツ			RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク			SD	スーダン		
EE	エストニア						

## 明細書

## 自己免疫疾患治療剤

## 〔技術分野〕

本発明は、インスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の治療又は予防のための組成物、自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の治療又は予防のための医薬を製造するためのそれらの使用、あるいはそれらの薬理的な有効量を温血動物に投与する自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の治療方法又は予防方法に関する。

## 〔背景技術〕

自己免疫疾患とは、正常ではみられない自己成分に対する免疫反応が引き起こされ、その結果、種々の組織障害及び／又は機能障害をもたらす病態と考えられている。自己免疫疾患はその特徴により全身性自己免疫疾患と臓器特異的疾患に大別される。全身性自己免疫疾患の代表的なものとしては、例えば全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチなどがあげられ、一方、臓器特異的自己免疫疾患の代表的なものとしては橋本病、若年発症型糖尿病などがあげられる。

細胞組織障害のメカニズムとしては、主として、抗体や免疫複合体などを介した障害機序（以下、「液性免疫を介した障害機序」という。）と、Tリンパ球などの細胞を介した障害機序（Cell-mediated cytotoxicity；以下、「細胞性免疫を介した障害機序」という。）に分類される。一般に全身性自己免疫疾患においては液性免疫を介した障害機序が重要であるとされており、臓器特異的自己免疫疾患においては細胞性免疫を介した障害機序が重要であると考えられている。

しかしながら、近年の免疫学の発展により、細胞性免疫を介した障害機序において、リンパ球を主体とする細胞障害性の細胞が標的細胞の近傍に集まり、最終的には直接標的細胞に接触して標的細胞を障害する他、細胞障害性の細胞が炎症性のサイトカイン（TNF、IL-1、LTなど）などの液性因子を放出し、そ

れを介して間接的に標的細胞に障害を与える場合があることが明らかにされている。他方、液性免疫を介した障害機序においても、キラーリンパ球、好中球や血小板等の細胞が関与する場合、例えば抗体依存性細胞障害（ADCC）の機序などがあることも明らかにされている（病理学大系 補遺1、91-105頁（1995年））。

従って、全身性自己免疫疾患か臓器特異的自己免疫疾患かを問わず、自己免疫疾患における標的臓器又は標的器官障害機序において、リンパ球を主体とする細胞障害性細胞等の浸潤が、種々の組織障害、機能障害をもたらすうえで重要と考えられている。故に、上記標的臓器又は標的器官におけるリンパ球の浸潤を抑制する化合物は、自己免疫疾患の予防薬又は治療薬として有用である。

自己免疫疾患の治療には、現在、ステロイド剤、非ステロイド系の抗炎症剤、免疫抑制剤などが用いられている（今日の治療指針、医学書院、577頁（1996年））。また、最近では炎症性のサイトカインであるTNF $\alpha$ 、IL-1などの産生阻害剤や、作用阻害剤などが開発されている。また、細胞障害性リンパ球の標的臓器又は標的器官への浸潤を阻害する目的で、細胞接着因子（ICAM-1、VCAM-1等）に対する各種マウスモノクローナル抗体が開発され、DBA/2マウス等といった各種動物モデルにおいても治療効果が報告されている（八木ら、Diabetes, 44巻, 744頁（1995年）; Baron et al., J. Clin. Invest., 93巻, 1700頁（1994年））。しかしながら、いずれの治療薬又は治療法も、効果が十分でない、副作用が強い等の欠点を有する。そして、臨床上より優れた効果を有し、副作用のより弱い自己免疫疾患の予防薬又は治療薬が望まれている。

ところで近年、糖尿病の予防薬又は治療薬としてインスリン抵抗性改善物質が知られている。ここに、インスリン抵抗性改善物質とは内在性のインスリンがあるにもかかわらずインスリンの作用発現が不完全な状態を改善する化合物である。このようなインスリン抵抗性改善物質は広範囲の化合物を包含する。代表的なものとしては、例えばチアゾリジンジオン化合物、オキサゾリジンジオン化合物、イソキサゾリジンジオン化合物、オキサジアゾリジンジオン化合物などがあげ

られ、それらは例えば

WO 94/01433 (=特開平6-80667号) ; 特開平4-69383号 ; WO 92/02520 (=特表平6-500538) ; WO 91/07107 (=特開平3-170478号=特公平7-8862号) ; 米国特許5132317 (=特開平3-90071号) ; 米国特許 4897405 (=特開平2-292272号) ; WO 89/08651 (=特開平1-272574号) ; 米国特許 5061717、5120754、5223522 (=特開平1-272573号) ; 米国特許 5002953、5194443、5232925、5260445 (=特開平1-131169号) ; 米国特許 4918091 (=特開昭64-13076号) ; 米国特許 4897393、4948900 (=特開昭64-56675号=特公平5-5832号) ; 米国特許 4873255 (=特開昭64-38090号) ; 米国特許 4703052 (=特開昭61-271287号=特公平5-86953号) ; 米国特許 4687777 (=特開昭61-267580号=特公平5-31079号) ; 米国特許 4725610 (=特開昭61-85372号=特公平5-66956号) ; 米国特許 4572912 (=特開昭60-51189号=特公平2-31079号) ; 米国特許 4461902 (=特開昭58-118577号=特公平2-57546号) ; 米国特許 4287200、4340605、4438141、4444779 (=特開昭55-22636号=特公昭62-42903号) ; EP 0708098A (=特開平9-48779号) ; EP 0676398A (=特開平7-330728号) ; WO 95/18125 ; EP 0745600A ; EP 0332332A (=特開平1-272574号) ; EP 0604983A (=特開平6-247945号) 等に記載されている。なお、「=」は対応関係を示す。

そして例えば、5-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン(以下、「トログリタゾン」という。)は、インスリン作用を増強させる活性を有するチアゾリジン誘導体であり、糖尿病の予防薬及び/又は治療薬として知られてい

る（藤原ら，Diabetes，37巻，1459頁（1988年）；Hofmann C. A. et al., diabetes Care，15巻，1075頁（1992年））。更に該化合物は、抗酸化作用を有していることから、インスリン依存性糖尿病（I型糖尿病：IDDM）の治療薬としても有用であることが報告されている（糖尿病，37巻 2号，127-129 頁（1994年））。

しかしながら、トログリタゾンがリンパ球の組織浸潤を抑制する、との報告はなく、インスリン依存性糖尿病（I型糖尿病）を除く自己免疫疾患の予防薬及び／又は治療薬として有用であるとの報告もない。現在、インスリン依存性糖尿病（I型糖尿病）は自己免疫疾患の1つであるとされており、トログリタゾンがインスリン依存性糖尿病の治療に有用であるとの報告があるが、トログリタゾンがインスリン依存性糖尿病に対して有用であるとの報告は、該化合物が有する抗酸化作用に基づくものである。従って、これらの公知の事実は、トログリタゾンが、リンパ球の組織浸潤を抑制し、自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防薬又は治療薬として有用であることを教示するものでも、示唆するものでもない。更に、他のインスリン抵抗性改善物質についても糖尿病に対して有用であることは知られているが、リンパ球の組織浸潤を抑制する作用は知られていない。

#### 〔発明の開示〕

本発明者らは、インスリン抵抗性改善物質の薬理活性について鋭意研究を行った結果、該物質がリンパ球の膵臓β細胞への浸潤を抑制することを見出し、このことから自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防薬又は治療薬（好ましくは治療薬）として有用であることを見出して、本発明を完成した。

即ち、本発明は、例えば、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性強皮症、混合型結合組織病、皮膚筋炎などの全身性自己免疫疾患に分類される疾病；及び、橋本病、原発性粘液水腫、甲状腺中毒症、悪性貧血、潰瘍性大腸炎、自己免疫性萎縮性胃炎、特発性Addison病、男性不妊症、Goodpasture症



候群、急性進行性糸球体腎炎、重症筋無力症、多発性筋炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、交感性眼炎、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、心筋梗塞後症候群、リウマチ熱、ルポイド肝炎、原発性胆汁性肝硬変症、ベーチェット病、CREST症候群などの臓器特異的自己免疫疾患に分類される疾病；等の自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防薬又は治療薬として有用である。

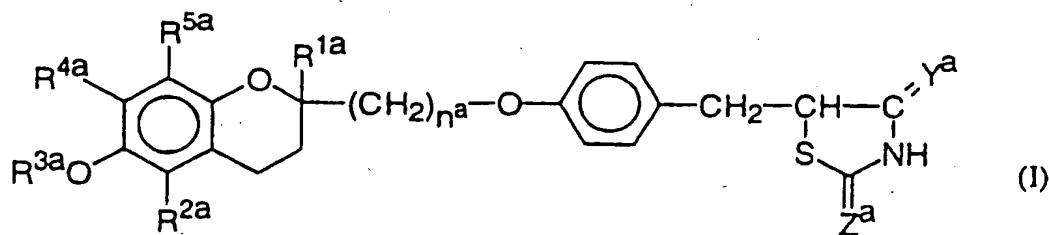
本発明はインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する自己免疫疾患（但し、Ⅰ型糖尿病を除く。）の治療又は予防のための組成物、自己免疫疾患（但し、Ⅰ型糖尿病を除く。）の治療又は予防のための医薬を製造するためのそれらの使用、あるいはそれらの薬理的な有効量を温血動物に投与する自己免疫疾患（但し、Ⅰ型糖尿病を除く。）の治療方法又は予防方法を提供する。

特に、インスリン抵抗性改善物質がチアゾリジンジオン化合物、オキサゾリジンジオン化合物、イソキサゾリジンジオン化合物及びオキサジアゾリジンジオン化合物であり、好適にはチアゾリジンジオン化合物である化合物を有効成分として含有する自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防薬又は治療薬に関する。なお、上記チアゾリジンジオン化合物等は、その薬理上許容される塩を含む。

このようなインスリン抵抗性改善物質としては、例えば以下の化合物を挙げることができる。

(I) 特開昭60-51189号公報(特公平2-31079号公報)、米国特許第4572912号及びヨーロッパ特許公開公報第139421号には、

(1) 一般式 (I).



[式中、 $R^{1*}$ 及び $R^{2*}$ は同一又は異なって、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基

を示し、

$R^{3*}$ は、水素原子、 $C_1 - C_4$ 脂肪族アシル基、 $C_6 - C_{10}$ シクロアルキルカルボニル基、置換分を有していてもよいベンゾイル若しくはナフトイル基（該置換分は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子、アミノ、モノ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ又はニトロ基である。）、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなるヘテロ原子群から選択される1乃至3個のヘテロ原子を含有する4乃至7員複素環アシル基、フェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基、少なくとも1個のハロゲン原子で置換されたフェニルアセチル若しくはフェニルプロピオニル基、シンナモイル基、 $C_2 - C_7$ アルコキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

$R^{4*}$ 及び $R^{5*}$ は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基若しくは $C_1 - C_4$ アルコキシ基を示すか、又は $R^{4*}$ 及び $R^{5*}$ が一緒になって $C_1 - C_4$ アルキレンジオキシ基を示し、

$Y^*$ 及び $Z^*$ は、同一又は異なって、酸素原子又はイミノ基を示し、

$n^*$ は、1乃至3の整数を示す。]

を有するチアゾリジン誘導体又はその薬理上許容しうる塩が記載されている。

上記一般式(I)を有する化合物において、 $R^{1*}$ 、 $R^{2*}$ 、 $R^{3*}$ 、 $R^{4*}$ 、 $R^{5*}$ 、 $Y^*$ 、 $Z^*$ 及び $n^*$ で示される定義の例示、薬理上許容しうる塩の種類、上記一般式(I)を有する化合物の製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式(I)を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

- (2)  $R^{1*}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキル基である化合物。
- (3)  $R^{2*}$ が、水素原子又は $C_1 - C_4$ アルキル基である化合物。
- (4)  $R^{3*}$ が、水素原子、 $C_1 - C_4$ 脂肪族アシル基、置換基を有さないベンゾイル若しくはナフトイル基又は $C_2 - C_7$ アルコキシカルボニル基である化合物。
- (5)  $R^{4*}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキル基である化合物。

- (6)  $R^{50}$ が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基である化合物。
- (7)  $R^{10}$ が、 $C_1 - C_4$  アルキル基であり、  
 $R^{20}$ が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、  
 $R^{30}$ が、水素原子、 $C_1 - C_4$  脂肪族アシル基、置換基を有さないベンゾイル若しくはナフトイル基又は  $C_2 - C_4$  アルコキシカルボニル基であり、  
 $R^{40}$ が、 $C_1 - C_4$  アルキル基であり、  
 $R^{50}$ が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基である化合物。
- (8)  $R^{30}$ が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基又はエトキシカルボニル基である化合物。
- (9)  $R^{10}$ が、 $C_1 - C_4$  アルキル基であり、  
 $R^{20}$ が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、  
 $R^{30}$ が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基又はエトキシカルボニル基であり、  
 $R^{40}$ が、 $C_1 - C_4$  アルキル基であり、  
 $R^{50}$ が、水素原子又は  $C_1 - C_4$  アルキル基である化合物。
- (10)  $R^{10}$ が、メチル基である化合物。
- (11)  $R^{20}$ が、水素原子又はメチル基である化合物。
- (12)  $R^{30}$ が、水素原子、アセチル基又はエトキシカルボニル基である化合物。
- (13)  $R^{40}$ が、メチル基又は  $t$ -ブチル基である化合物。
- (14)  $R^{50}$ が、水素原子又はメチル基である化合物。
- (15)  $R^{10}$ が、メチル基であり、  
 $R^{20}$ が、水素原子又はメチル基であり、  
 $R^{30}$ が、水素原子、アセチル基又はエトキシカルボニル基であり、  
 $R^{40}$ が、メチル基又は  $t$ -ブチル基であり、  
 $R^{50}$ が、水素原子又はメチル基である化合物。
- (16) i) 5 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオ

ン（トログリタゾン）、

i i) 5-[4-(6-ヒドロキシ-2-メチル-7-tert-ブチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

i i i) 5-[4-(6-ヒドロキシ-2-エチル-5, 7, 8-トリメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

i v) 5-[4-(6-ヒドロキシ-2-イソブチル-5, 7, 8-トリメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

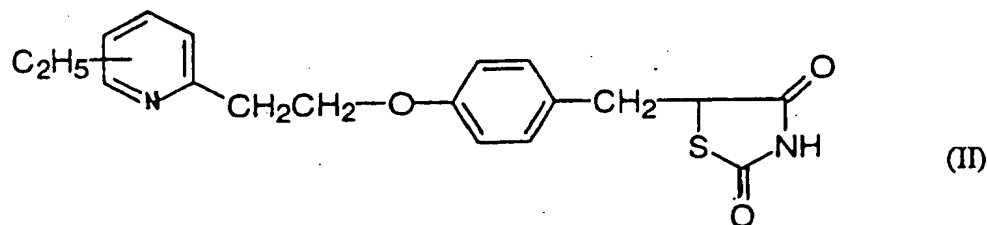
v) 5-[4-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、及び

v i) 5-[4-(6-エトキシカルボニルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

から選択される化合物。

(I I) 特開昭61-267580号(特公平5-66956号)及び米国特許第4687777号には、

(1) 一般式(I I)



を有するチアゾリジン誘導体又はその薬理上許容しうる塩が記載されている。

上記一般式(I I)を有する化合物の薬理上許容しうる塩の種類、製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (I I) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2) i) 5 - { 4 - [ 2 - ( 3 - エチル - 2 - ビリジル ) エトキシ ] ベンジル } - 2, 4 - チアゾリジンジオン、

ii) 5 - { 4 - [ 2 - ( 4 - エチル - 2 - ビリジル ) エトキシ ] ベンジル } - 2, 4 - チアゾリジンジオン、

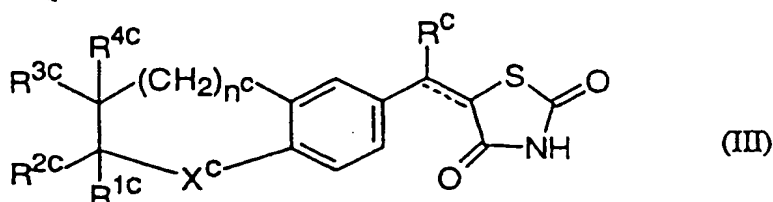
iii) 5 - { 4 - [ 2 - ( 5 - エチル - 2 - ビリジル ) エトキシ ] ベンジル } - 2, 4 - チアゾリジンジオン (以下、「ピオグリタゾン」という。)、及び

iv) 5 - { 4 - [ 2 - ( 6 - エチル - 2 - ビリジル ) エトキシ ] ベンジル } - 2, 4 - チアゾリジンジオン、

から選択される化合物。

(I I I) 特開昭 61 - 271287 号 (特公平 5 - 86953 号) 及び米国特許第 4703052 号には、

(1) 一般式 (I I I)



[式中、破線は単一結合又は非結合を表し、 $n^c$  は 0、1 又は 2 で、 $X^c$  は O、S、 $S=O$ 、 $S(=O)(=O)$  で、 $R^c$  は H、 $CH_3$ 、又は  $C_2H_5$  であり、 $R^{1c}$  は別個には H、 $C_1 \sim C_4$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  メチル置換シクロアルキル、ビリジル、チエニル、フリル、ナフチル、p-ビフェニリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、 $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$  [ $W^{2c}$  は H、OH、F、Cl、Br、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ又は  $C_1 \sim C_4$  チオアルキルである] 又は  $alk-W^{1c}$  [ $alk$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、エチリデン又はイソプロピリデンであり、 $W^{1c}$  は H、OH、 $C_1 \sim C_4$ ]

。アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ チオアルキル、ピリジル、フリル、チエニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ナフチル、 $C_6 \sim C_7$ シクロアルキル又は $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$ である]で $R^{3c}$ はH又は $CH_3$ で、 $R^{2c}$ はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$ 又はベンジルで、 $R^{4c}$ はHであり、 $R^{1c}$ と $R^{2c}$ が一緒になっている場合には、それらは $C_4 \sim C_6$ アルキレンを形成し、 $R^{3c}$ と $R^{4c}$ はそれぞれHであり、 $R^{3c}$ と $R^{4c}$ が一緒になっている場合には、それらは $C_4 \sim C_6$ アルキレンを形成し、 $R^{1c}$ と $R^{2c}$ はそれぞれHであり、 $R^{2c}$ と $R^{3c}$ が一緒になっている場合には、それらは $C_3 \sim C_4$ アルキレンを形成し、 $R^{1c}$ と $R^{4c}$ はそれぞれHである。]を有する化合物又はその薬理上許容しうる塩が記載されている。

上記一般式 (I I I) を有する化合物において、 $R^{1c}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{3c}$ 、 $W^{1c}$ 、 $W^{2c}$ 及びa 1 kで示される定義の例示、薬理上許容しうる塩の種類、上記一般式 (I I I) を有する化合物の製造法、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (I I I) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2)  $R^c$ がHで、破線が非結合で、 $n^c$ が0又は1である(1)記載の化合物。

(3)  $R^{2c}$ 、 $R^{3c}$ 及び $R^{4c}$ がそれぞれHで、 $R^{1c}$ がH、シクロヘキシル、 $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$  ( $W^{2c}$ はH、F、Cl、Br、 $CH_3$ 又は $CH_3O$ である) 又はa 1 k- $W^{1c}$  [a 1 kは $C_1 \sim C_4$ アルキレン、エチリデン又はイソプロピリデンで、 $W^{1c}$ はH、OH、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、シクロヘキシル又は $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$ である] である(2)記載の化合物。

(4)  $X^c$ がOで、 $R^{1c}$ がシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フルオロベンジル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル又はエトキシエチルである(3)記載の化合物。

(5)  $R^{1c}$ がベンジルである(4)記載の化合物。

(6) 5-[(2-ベンジル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メチル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、5-[(2-ベンジル-3, 4-ジヒド

ロー 2H-ベンゾピラン-6-イル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(以下、「エングリタゾン」という。)又はそれらのナトリウム塩である(5)記載の化合物。

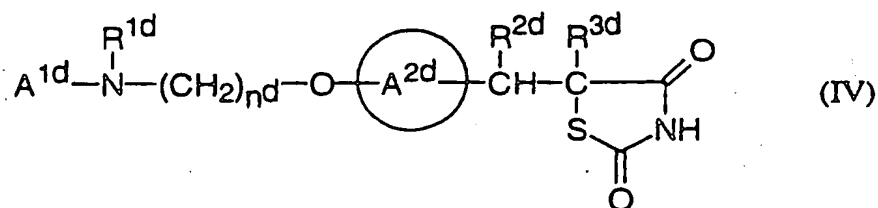
(7)  $R^{2c}$ と $R^{3c}$ が一緒に $(CH_2)_4$ を形成し、 $R^{1c}$ と $R^{4c}$ がそれぞれHで、 $X^c$ がOである(2)記載の化合物。

(8) (a)  $R^{1c}$ と $R^{2c}$ が一緒に $(CH_2)_5$ を形成し、 $R^{3c}$ と $R^{4c}$ がそれぞれHで、 $X^c$ がOであるか、又は(b)  $R^{3c}$ と $R^{4c}$ が一緒に $(CH_2)_5$ を形成し、 $R^{1c}$ と $R^{2c}$ がそれぞれHで、 $X^c$ がOである(2)記載の化合物。

(9)  $n^c$ が0で、 $R^{1c}$ がH、 $CH_3$ 又はベンジルで、 $X^c$ がS又はS(=O)(=O)である(3)記載の化合物。

(IV) 特開平1-131169号公報、米国特許第5002953号、5194443号、5232925号及び5260445号には、

(1) 一般式(IV)



[式中、 $A^{1d}$ は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；

$R^{1d}$ は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基(式中、アリアル部分は置換されていても又は未置換でもよい)又は置換又は未置換のアリール基を表し；

$R^{2d}$ 及び $R^{3d}$ はそれぞれ水素を表すか又は $R^{2d}$ 及び $R^{3d}$ は一緒になって結合を表し；

$A^{2d}$ は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そして

$n^d$ は2～6の範囲の整数を表す。]

を有する化合物又はその製薬上許容しうる塩が記載されている。

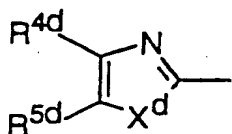
上記一般式(IV)を有する化合物において、 $A^{1d}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{3d}$ 、 $A^{2d}$

及び  $n^d$  で示される定義の例示、製薬上許容しうる塩の種類、上記一般式 (I V) を有する化合物の製造法、その実施例、好適な化合物等の詳細は上記公報類に記載されている。

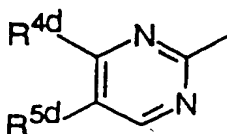
上記一般式 (I V) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2)  $A^{1d}$  が酸素、硫黄又は窒素から選ばれる 4 個以内のヘテロ原子を環に含む置換又は未置換の単環又は縮合環の芳香族複素環式基を表す (1) 記載の化合物。

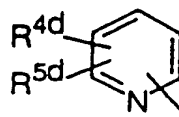
(3)  $A^{1d}$  が式 (a)、(b) 又は (c)



(a)



(b)

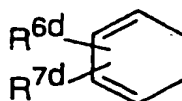


(c)

〔式中、 $R^{4d}$  及び  $R^{5d}$  はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は非置換のアリール基を表すか又は  $R^{4d}$  及び  $R^{5d}$  がそれぞれ炭素原子に結合しているときには  $R^{4d}$  及び  $R^{5d}$  はそれらが結合している炭素原子と一緒に becoming ベンゼン環を形成し、しかも一緒に becoming  $R^{4d}$  及び  $R^{5d}$  により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式 (a) の部分において  $X^d$  は酸素又は硫黄を表す〕の部分を表す (1) 又は (2) 記載の化合物。

(4)  $R^{4d}$  及び  $R^{5d}$  がそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は非置換のフェニル基を表す (3) 記載の化合物。

(5)  $R^{4d}$  及び  $R^{5d}$  が一緒に becoming 式 (d)



(d)

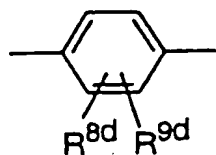
(式中、 $R^{6d}$  及び  $R^{7d}$  はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のア



ルキル又はアルコキシを表す)の部分を表す(3)記載の化合物。

(6)  $R^{8d}$ 及び $R^{9d}$ がともに水素を表す(5)記載の化合物。

(7)  $A^{3d}$ が式(e)

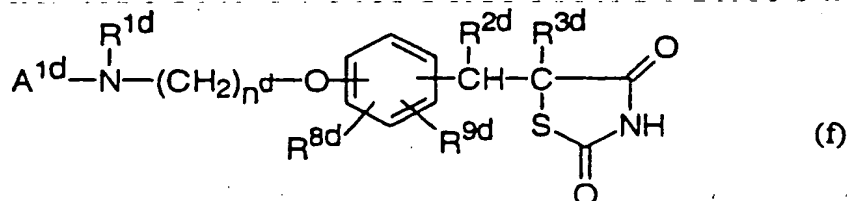


(e)

(式中、 $R^{8d}$ 及び $R^{9d}$ はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)の部分を表す(1)～(6)の何れか一つの項記載の化合物。

(8)  $R^{8d}$ 及び $R^{9d}$ がそれぞれ水素を表す(7)記載の化合物。

(9) 式(f)



(f)

[式中、 $A^{1d}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{3d}$ 及び $n^d$ は(1)の式(IV)に関して規定した通りであり、 $R^{8d}$ 及び $R^{9d}$ は(7)の式(e)に関して規定した通りである)の(1)記載の化合物又はその薬理上許容しうる塩。

(10)  $n^d$ が2又は3の整数を表す(1)～(9)の何れか一つの項記載の化合物。

(11)  $R^{1d}$ がメチル基を表す(1)～(10)の何れか一つの項記載の化合物。

(12) i) 5 - { 4 - [ 2 - (N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル}チアゾリジン-2,4-ジオン、

ii) 5 - { 4 - [ 2 - (N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ

- ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- i i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4, 5 - ジメチルチアゾリル) ] アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- i v) 5 - { 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - チアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- v) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4 - フェニルチアゾリル] ) アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- v i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4 - フェニル - 5 - メチルチアゾリル] ) アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- v i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4 - メチル - 5 - フェニルチアゾリル] ) アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- v i i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 5 - フェニルオキサゾリル] ) アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- i x) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4, 5 - ジメチルオキサゾリル] ) アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- x) 5 - { 4 - [ 2 - ( 2 - ピリミジニルアミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- x i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - アセチル - N - ( 2 - ピリミジニル) アミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- x i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - ( 2 - ベンゾチアゾリル) - N - ベンジルアミノ) エトキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- x i i i) 5 - { 4 - [ 3 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル) ア

15

ミノ) プロボキシ] ベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン、  
及び

xiv) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ビリジル ) アミノ ) エ  
トキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン (以下、「BRL-49653」という。)、

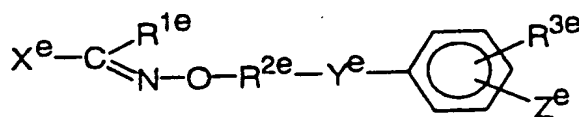
から選択される (1) 記載の化合物。

(13) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ビリジル ) アミノ ) エ  
トキシ] ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン (BRL-49653) であ  
る (1) 記載の化合物。

上記 (2) ないし (11) において、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$  及び  $R^{9a}$   
で示される定義の例示の詳細は上記公報類に記載されている。

(V) 特開平 9-48779 号及びヨーロッパ特許公開公報第 708098 号に  
は、

(1) 一般式 (V)



[式中、

$R^{1a}$  は水素原子又は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のア  
ルキル基を示し、

$R^{2a}$  は炭素数 2 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を  
示し、

R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、炭素数6ないし10個を有するアリール基又は炭素数7ないし12個を有するアラルキル基を示し、

X<sup>o</sup>は、1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基又は1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい複素芳香環基を示し、

ここに置換分 $\alpha$ は (i) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、 (ii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、 (iii) ヒドロキシ基、 (iv) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ基、 (v) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、 (vi) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、 (vii) 炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、 (viii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、 (ix) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、

(x) ハロゲン原子、 (xi) ニトロ基、 (xii) アミノ基、 (xiii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、 (xiv) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、 (xv) 炭素数7ないし12個を有するアラルキル基、 (xvi) 置換分 $\beta$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、 (xvii) 置換分 $\beta$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリールオキシ基、 (xviii) 置換分 $\beta$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリールチオ基、 (xix)

) 置換分  $\beta$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールスルホニル基、 $(xx)$  置換分  $\beta$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールスルホニルアミノ基 (アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、 $(xx i)$  複素芳香環基、 $(xx ii)$  複素芳香環オキシ基、 $(xx iii)$  複素芳香環チオ基、 $(xx iv)$  複素芳香環スルホニル基、並びに  $(xx v)$  複素芳香環スルホニルアミノ基 (アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。) を示す。

ここに置換分  $\beta$  は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲン又は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシを示し、

$Y^{\circ}$  は酸素原子、硫黄原子又は式  $>N-R^{4^{\circ}}$  を有する基 (式中、 $R^{4^{\circ}}$  は水素原子、炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基又は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシル基を示す。) を示し、 $Z^{\circ}$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基又は 3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示す。]

を有するオキシム誘導体又はその薬理上許容される塩が記載されている。

上記一般式 (V) を有する化合物において、 $R^{1^{\circ}}$ 、 $R^{2^{\circ}}$ 、 $R^{3^{\circ}}$ 、 $R^{4^{\circ}}$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $X^{\circ}$  及び  $Y^{\circ}$  で示される定義の例示、薬理上許容される塩の種類、上記一般式 (V) を有する化合物の製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (V) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2)  $R^{1^{\circ}}$  が水素原子又は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す (1) 記載の化合物。

(3)  $R^{1*}$ が水素原子又は炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す(1)記載の化合物。

(4)  $R^{1*}$ が水素原子、メチル基又はエチル基を示す(1)記載の化合物。

(5)  $R^{1*}$ がメチル基又はエチル基を示す(1)記載の化合物。

(6)  $R^{2*}$ が炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示す(1)記載の化合物。

(7)  $R^{2*}$ が炭素数2ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示す(1)記載の化合物。

(8)  $R^{2*}$ がエチレン基、トリメチレン基又はメチルエチレン基を示す(1)記載の化合物。

(9)  $R^{2*}$ がエチレン基を示す(1)記載の化合物。

(10)  $R^{3*}$ が水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし2個を有するアルコキシ基、炭素数1ないし2個を有するアルキルチオ基、ハロゲン原子を示す(1)記載の化合物。

(11)  $R^{3*}$ が水素原子を示す(1)記載の化合物。

(12)  $X^*$ が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、又は1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を1ないし3個有する5員ないし10員環(1環又は2環からなる)の複素芳香環基を示し、

ここに置換分 $\alpha$ は、(i)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(ii)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、(iii)ヒドロキシ、(iv)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ、(v)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、(vi)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、(vii)炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ、(viii)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、(ix)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(x)ハ

ロゲン原子、 (x i) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル、 (x i i) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニル、 (x i i i) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェノキシ、 (x i v) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニルチオ、 (x v) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニルスルホニル、 (x v i) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ (アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、 (x v i i) フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、

(x v i i i) イミダゾリル (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、 及び/又は (x i x) ピリジルスルホニルアミノ (アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。) を示し、

ここに置換分  $\beta$  は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲン又は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシを示す (1) 記載の化合物。

(13)  $X^{\circ}$  が 1 ないし 3 個の置換分  $\alpha$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリアル基、又は 1 ないし 3 個の置換分  $\alpha$  を有していてもよい窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を 1 ないし 3 個有する 5 員ないし 10 員環 (1 環又は 2 環からなる) の複素芳香環基を示し、

ここに置換分  $\alpha$  は、 (i) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、 (i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、 (i i i) ヒドロキシ、 (i v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、 (v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、 (v i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、 (v i i) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルオキシ、 (v i i i) 炭

炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、 (i x) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、 (x) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 (x i) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル、 (x i i) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニル、 (x i i i) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェノキシ、 (x i v) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニルチオ、 (x v) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニルスルホニル、 (x v i) 置換分  $\beta$  を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ (アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、 (x v i i) フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、 (x v i i i) イミダゾリル (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、 及び/又は (x i x) ピリジルスルホニルアミノ (アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。) を示し、

ここに置換分  $\beta$  は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲン又は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシを示す (1) 記載の化合物。

(14)  $X^{\circ}$  が 1 ないし 3 個の置換分  $\alpha$  を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分  $\alpha$  は、 (i) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、 (i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、 (i i i) ヒドロキシ、 (i v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、 (v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、 (v i)



メチレンジオキシ、(v i i) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルオキシ、(v i i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、(i x) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(x) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(x i) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル、(x i i) フェニル (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、(x i i i) フェノキシ (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、(x i v) フェニルチオ (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、(x v) フェニルスルホニル (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、(x v i) フェニルスルホニルアミノ (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、(x v i i) フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、(x v i i i) イミダゾリル (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、及び／又は (x i x) ピリジルスルホニルアミノ (アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)) を示す (1) 記載の化合物。

(15) X<sup>\*</sup> が 1 ないし 3 個の置換分 α を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分 α は、(i) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、(i i i) ヒドロキシ、(i v) 炭素数

## 2 2

1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、 (v)  
 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、 (vi)  
 メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメトキシ、  
 (vii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、  
 (viii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキ  
 ルスルホニル、 (ix) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 (x) ベンジル  
 、 (xi) フェニル (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、  
 フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、 (xii) フェ  
 ノキシ (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメ  
 チレンジオキシで置換されていてもよい。)、 (xiii) フェニルチオ、フェ  
 ニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニル  
 アミノ、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピ  
 リジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、ピリジルスルホ  
 ニルアミノ、N-メチルピリジルスルホニルアミノ、及び/又は (xiv) イ  
 ミダゾリル (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の  
 アルキルで置換されていてもよい。)を示す (1) 記載の化合物。

(16)  $X^{\circ}$  が 1 ないし 3 個の置換分  $\alpha$  を有していてもよいフェニル基、ナフ  
 チル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分  $\alpha$  は、 (i) 炭素数 1 ないし 3 個を有する直鎖状もし  
 くは分枝鎖状のアルキル、 (ii) トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、  
 フルオロメチル、ヒドロキシ、ホルミルオキシ、アセトキシ、 (iii) 炭  
 素数 1 ないし 3 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、 (iv) メ  
 チレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル  
 、エチルスルホニル、 (v) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 (vi) ベ  
 ンジル、フェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4  
 -メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニ  
 ル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミ  
 ノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、フリル、チエニル、オキサゾリル、

チアゾリル、イミダゾリル、N-メチルイミダゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、ピリジルスルホニルアミノ及び／又はN-メチルピリジルスルホニルアミノを示す(1)記載の化合物。

(17)  $X^{\circ}$  が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分 $\alpha$ は、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、ピリジルスルホニルアミノ及び／又はN-メチルピリジルスルホニルアミノを示す(1)記載の化合物。

(18)  $X^{\circ}$  が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよいフェニル基を示し、  
ここに置換分 $\alpha$ は、メチル、ヒドロキシ、アセトキシ、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ及び／又はピリジルスルホニルを示す(1)記載の化合物。

(19)  $X^{\circ}$  が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよいピリジル基を示し、  
ここに置換分 $\alpha$ は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ及び／又はN-メチルフェニルスルホニルアミノを示す(1)記載の化合物。

(20)  $Y^{\circ}$  が酸素原子、硫黄原子又は式  $>N-R^{4^{\circ}}$  を有する基(式中、 $R^{4^{\circ}}$  は水素原子、炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基又は炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイル基を

示す。)を示す(1)記法の化合物。

(21)  $Y^{\circ}$  が酸素原子を示す(1)記法の化合物。

(22)  $Z^{\circ}$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基又は3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示す(1)記法の化合物。

(23)  $Z^{\circ}$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基又は2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示す(1)記法の化合物。

(24)  $Z^{\circ}$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す(1)記法の化合物。

(25)  $R^{1\circ}$  が水素原子又は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し；

$R^{2\circ}$  が炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し；

$R^{3\circ}$  が水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし2個を有するアルコキシ基、炭素数1ないし2個を有するアルキルチオ基、ハロゲン原子を示し；

$X^{\circ}$  が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、又は1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を1ないし3個有する5員ないし10員環(1環又は2環からなる)の複素芳香環基を示し、

ここに置換分 $\alpha$ は、(i)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(ii)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、(iii)ヒドロキシ、(iv)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ、(v)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、(vi)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、(vii)炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ、(viii)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、(ix)炭素数1

ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(x)ハロゲン原子、(xi)炭素数7ないし12個を有するアラルキル、(xii)置換分βを有していてもよいフェニル、(xiii)置換分βを有していてもよいフェノキシ、(xiv)置換分βを有していてもよいフェニルチオ、(xv)置換分βを有していてもよいフェニルスルホニル、(xvi)置換分βを有していてもよいフェニルスルホニルアミノ(アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、(xvii)フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、(xviii)イミダゾリル(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、及び/又は(xix)ピリジルスルホニルアミノ(アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)を示し、

ここに置換分βは、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲン又は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシを示し；

Y<sup>o</sup>が酸素原子、硫黄原子又は式  $>N-R^{4o}$  を有する基(式中、R<sup>4o</sup>は水素原子、炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基又は炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイル基を示す。)を示し；

Z<sup>o</sup>が2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基又は3,5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示す；(1)記載の化合物。

(26) R<sup>1o</sup>が水素原子又は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し；

R<sup>2o</sup>が炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキ

レン基を示し；

$R^{**}$ が水素原子を示し；

$X^*$ が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリアル基、又は1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を1ないし3個有する5員ないし10員環（1環又は2環からなる）の複素芳香環基を示し、

ここに置換分 $\alpha$ は、（i）炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、（ii）炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、（iii）ヒドロキシ、（iv）炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、（v）炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、（vi）炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、（vii）炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ、（viii）炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、（ix）炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、（x）フッ素原子、塩素原子、臭素原子、（xi）炭素数7ないし12個を有するアラルキル、（xii）置換分 $\beta$ を有していてもよいフェニル、（xiii）置換分 $\beta$ を有していてもよいフェノキシ、（xiv）置換分 $\beta$ を有していてもよいフェニルチオ、（xv）置換分 $\beta$ を有していてもよいフェニルスルホニル、（xvi）置換分 $\beta$ を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ（アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。）、（xvii）フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、（xviii）イミダゾリル（窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。）、及び／又は（xix）ピリジルスルホニルアミノ（アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。）を示し、

ここに置換分  $\beta$  は、炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲン又は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシを示し；

$Y^{\circ}$  が酸素原子を示し；

$Z^{\circ}$  が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基又は 2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示す；(1) 記載の化合物。

(27)  $R^{1\circ}$  が水素原子又は炭素数 1 ないし 3 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し；

$R^{2\circ}$  が炭素数 2 ないし 3 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し；

$R^{3\circ}$  が水素原子を示し；

$X^{\circ}$  が 1 ないし 3 個の置換分  $\alpha$  を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ビリジル基、インドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分  $\alpha$  は、(i) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、(ii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、(iii) ヒドロキシ、(iv) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、(v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、(vi) メチレンジオキシ、(vii) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルオキシ、(viii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、(ix) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、(x) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(xi) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル、(xii) フェニル（該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。）、(xiii) フェノキシ（該フェニルはメチル、トリフ

ルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、 (xiv) フェニルチオ (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、 (xv) フェニルスルホニル (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、 (xvi) フェニルスルホニルアミノ (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、 (xvii) フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオ、ビリジルスルホニル、 (xviii) イミダゾリル (窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、 及び/又は (xix) ビリジルスルホニルアミノ (アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)) を示し;

Y<sup>o</sup> が酸素原子を示し;

Z<sup>o</sup> が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す;

1) 記載の化合物。

(28) R<sup>1o</sup>が水素原子、メチル基又はエチル基を示し;

R<sup>2o</sup>がエチレン基、トリメチレン基又はメチルエチレン基を示し;

R<sup>3o</sup>が水素原子を示し;

X<sup>o</sup> が1ないし3個の置換分αを有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ビリジル基、インドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分αは、 (i) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、 (ii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、 (iii) ヒドロキシ、 (iv) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、 (v)



炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、 (v i) メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメトキシ、 (v i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、 (v i i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、 (i x) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 (x) ベンジル、 (x i) フェニル (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、 (x i i) フェノキシ (該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ又はメチレンジオキシで置換されていてもよい。)、 (x i i i) フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、ピリジルスルホニルアミノ、N-メチルピリジルスルホニルアミノ、及び/又は (x i v) イミダゾリル (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。) を示し;

Y° が酸素原子を示し;

Z° が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す; (1) 記載の化合物。

(29) R<sup>1°</sup> が水素原子、メチル基又はエチル基を示し;

R<sup>2°</sup> がエチレン基、トリメチレン基又はメチルエチレン基を示し;

R<sup>3°</sup> が水素原子を示し;

X° が 1 ないし 3 個の置換分  $\alpha$  を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分  $\alpha$  は、 (i) 炭素数 1 ないし 3 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、 (i i) トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、ヒドロキシ、ホルミルオキシ、アセトキシ、 (i i i) 炭素数 1 ないし 3 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、 (i v) メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、

エチルスルホニル、 (v) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 (vi) ベンジル、フェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、3、4-メチレンジオキシフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、N-メチルイミダゾリル、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオ、ビリジルスルホニル、ビリジルスルホニルアミノ及び／又はN-メチルビリジルスルホニルアミノを示し；

Y° が酸素原子を示し；

Z° が2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す； (

1) 記載の化合物。

(30) R<sup>1°</sup>が水素原子、メチル基又はエチル基を示し；

R<sup>2°</sup>がエチレン基を示し；

R<sup>3°</sup>が水素原子を示し；

X° が1ないし3個の置換分αを有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、

ここに置換分αは、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ビリジル、ビリジルオキシ、ビリジルチオ、ビリジルスルホニル、ビリジルスルホニルアミノ及び／又はN-メチルビリジルスルホニルアミノを示し；

Y° が酸素原子を示し；

Z° が2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す； (

1) 記載の化合物。

(31) R<sup>1°</sup>がメチル基又はエチル基を示し；

$R^{2*}$ がエチレン基を示し；

$R^{3*}$ が水素原子を示し；

$X^*$ が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよいフェニル基を示し

ここに置換分 $\alpha$ は、メチル、ヒドロキシ、アセトキシ、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ビリジル、ビリジロキシ、ビリジルチオ及び／又はビリジルスルホニルを示し；

$Y^*$ が酸素原子を示し；

$Z^*$ が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す；（

1）記載の化合物。

（3.2）  $R^{1*}$ がメチル基又はエチル基を示し；

$R^{2*}$ がエチレン基を示し；

$R^{3*}$ が水素原子を示し；

$X^*$ が1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよいビリジル基を示し

ここに置換分 $\alpha$ は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ベンジロキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ及び／又はN-メチルフェニルスルホニルアミノを示し；

$Y^*$ が酸素原子を示し；

$Z^*$ が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す；（

1）記載の化合物。

（3.3） i）5-〔4-〔2-〔〔1-（4-ビフェニル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジル〕チアゾリジン-2, 4-ジオン、

ii）5-〔4-〔2-〔〔1-（4-フェニルスルホニルフェニル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジル〕チアゾリジン-2, 4-ジオン、

iii）5-〔4-〔2-〔〔1-〔4-（2-ビリジル）フェニル〕エ

## 3 2

チリデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-  
2, 4-ジオン (以下、「化合物A」という。)

i v) 5-[4-[2-[ [ [1-[4-(3-ビリジル) フェニル] エ  
チリデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-  
2, 4-ジオン、

v) 5-[4-[2-[ [ [1-[4-(4-ビリジル) フェニル] エ  
チリデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-  
2, 4-ジオン、

v i) 5-[4-[2-[ [ [1-(2-フェニル-5-ビリジル) エチ  
リデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-  
2, 4-ジオン、

v i i) 5-[4-[2-[ [ [1-(2-メトキシ-5-ビリジル) エチ  
リデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-  
2, 4-ジオン、

v i i i) 5-[4-[2-[ [ [1-(2-エトキシ-5-ビリジル) エチ  
リデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-  
2, 4-ジオン、

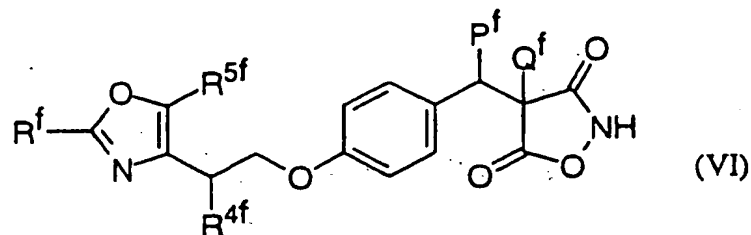
i x) 5-[4-[2-[ [ [1-(2-イソプロポキシ-5-ビリジル  
) エチリデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジ  
ン-2, 4-ジオン、及び

x) 5-[4-[2-[ [ [1-(2-ベンジル-5-ビリジル) エチ  
リデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-  
2, 4-ジオン、

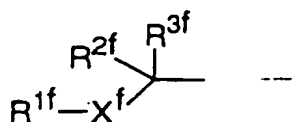
から選択される(1)記載の化合物。

(V I) WO 95 / 18125 には、

(1) 一般式 (V I)



〔式中、 $R^f$  は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい縮合複素環基、又は下記一般式



〔式中、 $R^{1f}$  は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、 $R^{2f}$  及び  $R^{3f}$  は同一又は異なってもよくそれぞれ水素原子又は低級アルキル基であり、 $X^f$  は酸素原子、硫黄原子又は二級アミノ基である〕で表される基であり、 $R^{4f}$  は水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^{5f}$  は低級アルキルであり、 $P^f$  及び  $Q^f$  はそれぞれ水素原子であるか又は  $P^f$  と  $Q^f$  は一緒になって結合を表す〕を有するイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその薬理上許容される塩等が記載されている。

上記一般式 (V I) を有する化合物において、 $R^f$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{2f}$ 、 $R^{3f}$ 、 $R^{4f}$ 、 $R^{5f}$ 、 $P^f$  及び  $Q^f$  で示される定義の例示、薬理上許容される塩の種類、上記一般式 (V I) を有する化合物の製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (V I) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される

(2)  $R^{4f}$ が水素原子であり、 $R^{5f}$ が低級アルキル基である(1)記載の化合物。

(3)  $R^f$ が置換されてもよいフェニル基、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の置換されてもよい芳香族複素環基、又は上記芳香族複素環とベンゼン環とが縮合してなる置換されてもよい縮合芳香族複素環基である(2)記載の化合物。

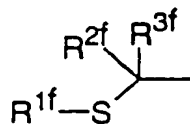
(4)  $R^f$ がフェニル基、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の芳香族複素環基、又は上記芳香族複素環とベンゼン環とが縮合してなる縮合芳香族複素環基である(3)記載の化合物。

(5)  $R^f$ がフェニル基、又はベンゼン環と硫黄原子を含む5乃至6員の複素環とが縮合した縮合芳香族複素環基である(3)記載の化合物。

(6)  $R^f$ がフェニル基、ベンゾチエニル基、又は1-メチル-1-(2-ピリジルチオ)メチル基である(2)記載の化合物。

(7)  $R^f$ がフェニル基である(2)記載の化合物。

(8)  $R^f$ が



である(2)記載の化合物。

(9)  $R^{1f}$ は置換されてもよいフェニル基、又は硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の置換されてもよい芳香族複素環基である(8)記載の化合物。

(10)  $R^{1f}$ が硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の芳香族複素環基である(8)記載の化合物。

(11)  $R^{1f}$ が窒素原子を含む5乃至6員の芳香族複素環基である(8)記載

の化合物。

(12)  $R^1$  がピリジル基である(8)記載の化合物。

(13) i) 4-[4-[2-(2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]-3,5-イソオキサゾリジンジオン、

ii) 4-[4-[2-(2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-3,5-イソオキサゾリジンジオン、

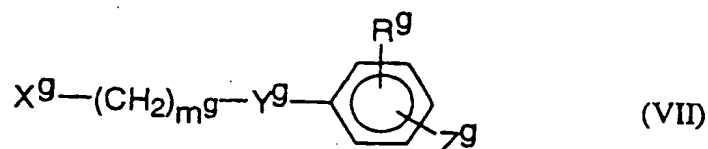
iii) 4-[4-[2-(2-ベンゾチエニル-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]-3,5-イソオキサゾリジンジオン、及び

iv) 4-[4-[2-[5-メチル-[2-(2-ピリジルチオ)エチル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]-3,5-イソオキサゾリジンジオン、

から選ばれる(1)記載の化合物。

(VII) 特開平7-330728号公報及びヨーロッパ特許公開公報第676398号には、

(1) 一般式(VII)



[式中、

$X^g$  はインドール環基、インドリン環基、アザインドール環基、アザインドリン環基、イミダゾピリジン環基又はイミダゾピリミジン環基を示し、これらの環は1ないし3個の後述する置換分(a)を有していてもよく、

$Y^g$  は酸素原子又は硫黄原子を示し、

$Z^g$  は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2,4-ジ

## 36

オキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基、3,5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基又はN-ヒドロキシウレイドメチル基を示し、

R<sup>a</sup> は水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基(該置換分(b)は炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数6ないし10個を有するアリール基、炭素数1ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数8ないし12個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数7ないし11個を有する芳香族アシル基を示す。)又は炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示し、

m<sup>a</sup> は1ないし5の整数を示し、

ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基(該置換分(b)は炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数6ないし10個を有するアリール基、炭素数1ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数8ないし12個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数7ないし11個を有する芳香族アシル基を示す。)、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基(該置換分(c)は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換



分 (b) を有していてもよいアミノ基)、又は置換分 (c) を有していてもよい炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す。

]

を有する複素環化合物又はその薬理上許容される塩が記載されている。

上記一般式 (V I I) を有する化合物において、 $R^a$ 、 $X^a$ 、 $Y^a$ 、 $Z^a$ 、置換分 (a)、置換分 (b)、置換分 (c) 及び  $n^a$  で示される定義の例示、薬理上許容される塩の種類、上記一般式 (V I I) を有する化合物の製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (V I I) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2)  $X^a$  はインドール環基、インドリン環基、アザインドール環基、イミダゾピリジン環基又はイミダゾピリミジン環基を示し、これらの環は 1 ないし 3 個の後述する置換分 (a) を有していてもよく、

ここに置換分 (a) は、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアロキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニルチオ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基 (該置換分 (b) は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。)、少なくとも 1 個の置換分 (c) を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基 (該置換分 (c) は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアロキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基)、又は少なくとも

も1個の置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す(1)記號の化合物。

(3) X<sup>1</sup>はインドール環基、インドリン環基、イミダゾピリジン環基又はイミダゾピリミジン環基を示し、これらの環は1ないし3個の後述する置換分(a)を有していてもよく、

ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基(該置換分(b)は炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数6ないし10個を有するアリール基、炭素数1ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数8ないし12個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数7ないし11個を有する芳香族アシル基を示す。)、少なくとも1個の置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基(該置換分(c)は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基)、又は少なくとも1個の置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す(1)記號の化合物。

(4) X<sup>2</sup>はインドール環基、インドリン環基又はイミダゾピリジン環基を示し、これらの環は1ないし3個の後述する置換分(a)を有していてもよく、

ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキ

ルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基 (該置換分 (b) は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。)、1 ないし 3 個の置換分 (c) を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基 (該置換分 (c) は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基)、又は 1 ないし 3 個の置換分 (c) を有していてもよい炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す (1) 記載の化合物。

(5)  $X^a$  はインドリン環基又はイミダゾピリジン環基を示し、これらの環は 1 ないし 3 個の後述する置換分 (a) を有していてもよく、

ここに置換分 (a) は、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、フェニルチオ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はフェニル基を示す (1) 記載の化合物。

(6)  $X^a$  はイミダゾピリジン環基を示し、これらの環は 1 ないし 3 個の後述する置換分 (a) を有していてもよく、

ここに置換分 (a) は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、フッ素原子、塩素原子、フェニルチオ基、メチルチオ基、エチルチオ基又はフェニル基を示す (1) 記載の化合物。

(7)  $R^a$  は水素原子、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキ

シ基又はハロゲン原子を示す (1) 記載の化合物。

(8)  $R^a$  は水素原子、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子又は塩素原子を示す (1) 記載の化合物。

(9)  $R^a$  は水素原子又はメトキシ基を示す (1) 記載の化合物。

(10)  $R^a$  は水素原子を示す (1) 記載の化合物。

(11)  $Y^a$  は酸素原子を示す (1) 記載の化合物。

(12)  $Z^a$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基又は 2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示す (1) 記載の化合物。

(13)  $Z^a$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基又は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す (1) 記載の化合物。

(14)  $Z^a$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示す (1) 記載の化合物。

(15)  $X^a$  はインドール環基、インドリン環基、アザインドール環基、イミダゾピリジン環基又はイミダゾピリミジン環基を示し、これらの環は 1 ないし 3 個の後述する置換分 (a) を有していてもよく、

$Y^a$  は酸素原子又は硫黄原子を示し、

$Z^a$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基、3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基又は N-ヒドロキシウレイドメチル基を示し、

$R^a$  は水素原子、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基又はハロゲン原子を示し、

$m^a$  は 1 ないし 5 の置数を示し、

ここに置換分 (a) は、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基

、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基(該置換分(b)は炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数6ないし10個を有するアリール基、炭素数1ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数8ないし12個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数7ないし11個を有する芳香族アシル基を示す。)、少なくとも1個の置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基(該置換分(c)は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基)、又は少なくとも1個の置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す(1)記載の化合物。

(16)  $X^a$  はインドール環基、インドリン環基、イミダゾピリジン環基又はイミダゾピリミジン環基を示し、これらの環は1ないし3個の後述する置換分(a)を有していてもよく、

$Y^a$  は酸素原子を示し、

$Z^a$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基又は2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$R^a$  は水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基又はハロゲン原子を示し、

$m^a$  は1ないし5の整数を示し、

ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基

、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基(該置換分(b)は炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数6ないし10個を有するアリール基、炭素数1ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数8ないし12個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数7ないし11個を有する芳香族アシル基を示す。)、少なくとも1個の置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基(該置換分(c)は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基)、又は少なくとも1個の置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す(1)記載の化合物。

(17)  $X^a$  はインドール環基、インドリン環基又はイミダゾピリジン環基を示し、これらの環は1ないし3個の後述する置換分(a)を有していてもよく、

$Y^a$  は酸素原子を示し、

$Z^a$  は 2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基又は 2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$R^a$  は水素原子、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子又は塩素原子を示し、

$m^a$  は1ないし5の整数を示し、

ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基(該置換分(b)は炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝

鎖状のアルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。)、1 ないし 3 個の置換分 (c) を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基 (該置換分 (c) は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基)、又は 1 ないし 3 個の置換分 (c) を有していてもよい炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す (1) 記載の化合物。

(18)  $X^a$  はインドリン環基又はイミダゾピリジン環基を示し、これらの環は 1 ないし 3 個の後述する置換分 (a) を有していてもよく、

$Y^a$  は酸素原子を示し、

$Z^a$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$R^a$  は水素原子又はメトキシ基を示し、

$m^a$  は 1 ないし 5 の整数を示し、

ここに置換分 (a) は、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、フェニルチオ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基又はフェニル基を示す (1) 記載の化合物。

(19)  $X^a$  はイミダゾピリジン環基を示し、これらの環は 1 ないし 3 個の後述する置換分 (a) を有していてもよく、

$Y^a$  は酸素原子を示し、

$Z^a$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$R^a$  は水素原子を示し、

$m^a$  は 1 ないし 5 の整数を示し、

ここに置換分 (a) は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、フッ素原子、塩素原子、フェニルチオ基、メチルチオ基、エチルチオ基又はフェニル基を示す (1) 記載の化合物。

(20) i) 5- {4- (3-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イルメトキシ) ベンジル} チアゾリジン-2, 4-ジオン、

i i) 5- [4- (5-クロロ-3-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

i i i) 5- [4- (5-メトキシ-3-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

i v) 5- [4- (5-ヒドロキシ-3-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

v) 5- [4- (5-エトキシ-3-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

v i) 5- [4- (5-イソプロポキシ-3-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、及び

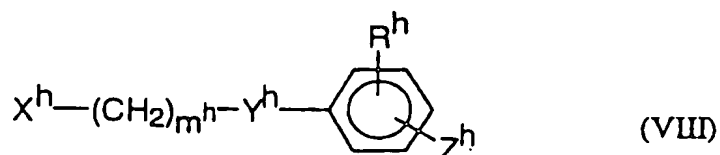
v i i) 5- [4- (1-メチルインドリン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

から選ばれる (1) 記載の化合物。

(V I I I) ヨーロッパ特許公開公報第 7 4 5 6 0 0 号には、

(1) 一般式 (V I I I)





[式中、

$X^h$  はベンズイミダゾール環基を示し、該基は 1 ないし 5 個の後述する置換分 (a) を有していてもよく、

$Y^h$  は酸素原子又は硫黄原子を示し、

$Z^h$  は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基、3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基又は N-ヒドロキシウレイドメチル基を示し、

$R^h$  は酸素原子、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基 (該置換分 (b) は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。) 又は炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示し、

$m^h$  は 1 ないし 5 の整数を示し、

ここに置換分 (a) は、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニルチオ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ

基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基 (該置換分 (b) は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。)、置換分 (c) を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基 (該置換分 (c) は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基)、又は置換分 (c) を有していてもよい炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す。]

を有する縮合複素環化合物又はその薬理上許容される塩が記載されている。

上記一般式 (V I I I) を有する化合物において、 $R^n$ 、 $X^n$ 、 $Y^n$ 、 $Z^n$ 、置換分 (a)、置換分 (b)、置換分 (c) 及び  $m^n$  で示される定義の例示、薬理上許容される塩の種類、上記一般式 (V I I I) を有する化合物の製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (V I I I) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2)  $R^n$  が水素原子、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基又はハロゲン原子を示す (1) 記載の化合物。

(3)  $Y^n$  が酸素原子を示す (1) 記載の化合物。

(4)  $Z^n$  が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基又は 2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示す (1) 記載の化合物。

(5)  $R^n$  が水素原子、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状

のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基又はハロゲン原子を示し、

$Y^h$  が酸素原子を示し、

$Z^h$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基又は2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示す(1)記号の化合物。

(6)  $Z^h$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基又は2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基を示す(1)記号の化合物。

(7)  $R^h$  が水素原子、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子又は塩素原子を示す(1)記号の化合物。

(8)  $m^h$  が1ないし3の整数を示す(1)記号の化合物。

(9)  $Y^h$  が酸素原子を示し、

$Z^h$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基又は2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基であり、

$R^h$  が水素原子、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子又は塩素原子を示し、

$m^h$  が1ないし3の整数を示す(1)記号の化合物。

(10)  $X^h$  が1ないし5個の下記置換分(a)を有していてもよいベンズイミダゾール環基を示し、

ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アセトキシ基、ベンジル基又はフェニル基を示す(1)記号の化合物。

(11)  $Z^h$  が2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示す(1)記号の化合物。

(12)  $R^h$  が水素原子、メチル基又はメトキシ基を示す(1)記号の化合物

(13)  $X^n$  が1ないし5個の下記置換分(a)を有していてもよいベンズイミダゾール環基を示し、

ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、フェニルチオ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アセトキシ基、ベンジル基又はフェニル基を示し、

$Y^n$  が酸素原子を示し、

$Z^n$  が2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$R^n$  が水素原子、メチル基又はメトキシ基を示し、

$m^n$  が1ないし3の整数を示す(1)記載の化合物。

(14)  $X^n$  が1ないし5個の下記置換分(a)を有していてもよいベンズイミダゾール環基を示し、

ここに置換分(a)は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、フッ素原子、塩素原子、フェニルチオ基、メチルチオ基、エチルチオ基、ヒドロキシ基、アセトキシ基、ベンジル基又はフェニル基を示す(1)記載の化合物。

(15)  $R^n$  が水素原子を示す(1)記載の化合物。

(16)  $m^n$  が1又は2を示す(1)記載の化合物。

(17)  $X^n$  が1ないし5個の下記置換分(a)を有していてもよいベンズイミダゾール環基を示し、

ここに置換分(a)は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、フッ素原子、塩素原子、フェニルチオ基、メチルチオ基、エチルチオ基、ヒドロキシ基、アセトキシ基、ベンジル基又はフェニル基を示し、

$Y^n$  が酸素原子を示し、

$Z^n$  が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$R^n$  が水素原子を示し、

$m^n$  が 1 又は 2 を示す (1.) 記載の化合物。

(18)  $X^n$  が 1 ないし 5 個の下記置換分 (a) を有していてもよいベンズイミダゾール環基を示し、

ここに置換分 (a) は、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、アセトキシ基又はベンジル基を示す (1.) 記載の化合物。

(19)  $m^n$  が 1 を示す (1.) 記載の化合物。

(20)  $X^n$  が 1 ないし 5 個の下記置換分 (a) を有していてもよいベンズイミダゾール環基を示し、

ここに置換分 (a) は、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、アセトキシ基又はベンジル基を示し、

$Y^n$  が酸素原子を示し、

$Z^n$  が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基を示し、

$R^n$  が水素原子を示し、

$m^n$  が 1 を示す (1.) 記載の化合物。

(21) i) 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

ii) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (以下、「化合物 B」という。)、

iii) 5-[4-(5-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

iv) 5-[4-(1-ベンジルベンズイミダゾール-5-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

v) 5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、及び

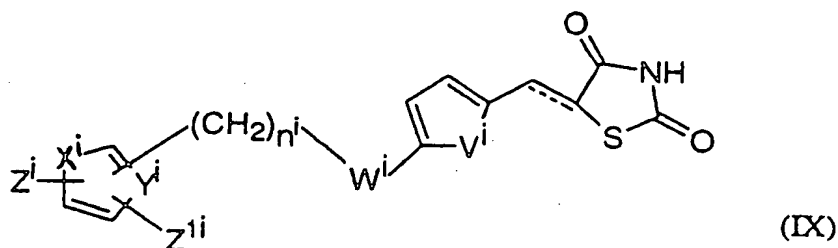
vi) 5-[4-(5-アセトキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベン

ズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,  
4-ジオン、

から選ばれる(1)記載の化合物。

(IX) 特開平1-272574号公報及びヨーロッパ特許公開公報第3323  
32号には、

(1) 一般式 (IX)



[式中、

点線は結合又は結合なしを示し、

$V^I$  は  $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$  もしくは  $S$  であり、

$W^I$  は  $CH_2$ 、 $CHOH$ 、 $CO$ 、 $C=NOR^I$  もしくは  $CH=CH$  であり、

$X^I$  は  $S$ 、 $O$ 、 $NR^{II}$ 、 $-CH=N-$  もしくは  $-N=CH-$  であり、

$Y^I$  は  $CH$  もしくは  $N$  であり、

$Z^I$  は水素、 $(C_1 \sim C_7)$  アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ビリジル、フリル、チエニル又は同一もしくは異なる  $(C_1 \sim C_3)$  アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_3)$  アルコキシ、フルオロ、クロルもしくはブロモである基により1置換もしくは2置換されたフェニルであり、

$Z^{II}$  は水素もしくは  $(C_1 \sim C_3)$  アルキルであり、

$R^I$  及び  $R^{II}$  はそれぞれ独立して水素もしくはメチルであり、かつ  $n^I$  は1、2もしくは3である。]

を有する化合物又はその薬理上許容しうる塩が記載されている。

上記一般式 (IX) を有する化合物において、 $V'$ 、 $W'$ 、 $X'$ 、 $Y'$ 、 $Z'$ 、 $Z''$ 、 $R'$  及び  $n'$  で示される定義の例示、薬理上許容しうる塩の種類、上記一般式 (IX) を有する化合物の製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (IX) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2) 点線が結合なしを示し、かつ  $W'$  が CO もしくは CHOH である (1) 記載の化合物。

(3)  $V'$  が  $-CH=CH-$ 、 $-CH=N-$  もしくは S であり、かつ  $n'$  が 2 である (2) 記載の化合物。

(4)  $X'$  が O であり、かつ  $Y'$  がオキサゾール-4-イル基を形成する N であり、 $Z'$  が (2-チエニル)、(2-フリル)、フェニル、置換フェニルもしくはナフチルであり、かつ  $Z''$  が 5-メチルである (3) 記載の化合物。

(5)  $V'$  が  $-CH=N-$  もしくは S であり、かつ  $Z'$  が 2-フェニルである (4) 記載の化合物。

(6)  $V'$  が  $-CH=CH-$  であり、 $W'$  が CO であり、かつ  $Z'$  が 2-(2-フリル)、2-フェニル、2-(4-メチルフェニル) もしくは 2-(2-ナフチル) である (1) 記載の化合物。

(7)  $X'$  が O もしくは S であり、かつ  $Y'$  がオキサゾール-5-イル基、チアゾール-4-イルもしくはチアゾール-5-イル基を形成する N である (3) 記載の化合物。

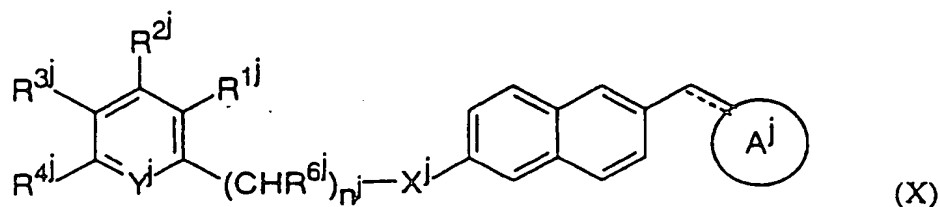
(8)  $X'$  が  $-CH=N-$  であり、かつ  $Y'$  がピリド-2-イル基を形成する CH であるか、又は  $X'$  が O でありかつ  $Y'$  がフル-2-イル基を形成する CH である (3) 記載の化合物。

(9) 5-{4-[3-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)プロピオニル]ベンジル}チアゾリジン-2,4-ジオンである (1) 記載の化合物。

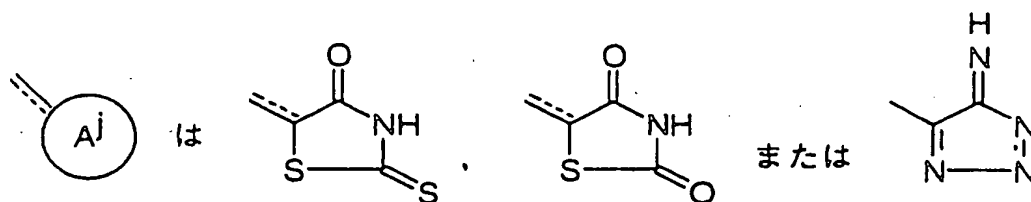
(X) 特開平 6-247945 号公報及びヨーロッパ特許公開公報第 60498

3号には、

(1) 一般式(X)



[上記一般式(X)中、



を表し、

—X<sup>j</sup>—は—O—又は—S—を表し、=Y<sup>j</sup>—は=N—又は=C R<sup>6j</sup>—を表し

R<sup>1j</sup>、R<sup>2j</sup>、R<sup>3j</sup>、R<sup>4j</sup>及びR<sup>6j</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、エチレンジオキシメチル基、ホルミル基、シアノ基、ニトロ基、又はトリハロメチル基を表し、R<sup>6j</sup>は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を表し、

n<sup>j</sup>は0～3の整数を表し、点線は当該部分の結合が二重結合であってもよいことを表す。]

を有するナフタレン誘導体又は薬理上許容される塩が記載されている。



上記一般式 (X) を有する化合物において、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{51}$ 、 $R^{61}$  及び  $n^1$  で示される定義の例示、薬理上許容される塩の種類、上記一般式 (X) を有する化合物の製造法、化合物例、実施例等の詳細は上記公報類に記載されている。

上記一般式 (X) を有する化合物において、好適な化合物は以下に示される。

(2)  $R^{11}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{41}$  及び  $R^{51}$  が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、 $C_6 \sim C_{12}$  のアリール基、 $C_1 \sim C_8$  のアルコキシ基、 $C_2 \sim C_8$  のアルコキシアルコキシ基、 $C_6 \sim C_{12}$  のアリールオキシ基、 $C_2 \sim C_8$  のアルカノイルオキシ基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールカルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_8$  のアルコキシカルボニル基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_8$  のアルキルアミノカルボニル基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールアミノカルボニル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$  のアルキルアミノ基、 $C_2 \sim C_8$  のアルカノイルアミノ基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールカルボニルアミノ基、エチレンジオキシメチル基、ホルミル基、シアノ基、ニトロ基、又はトリハロメチル基を表し、 $R^{61}$  が水素原子；フェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；又は  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{12}$  のアリール基を表す (1) 記載の化合物。

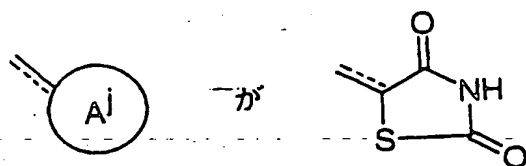
(3)  $R^{11}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{41}$  及び  $R^{51}$  が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_8$  のアルコキシ基、 $C_2 \sim C_8$  のアルコキシアルコキシ基、 $C_2 \sim C_8$  のアルカノイルオキシ基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールカルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_8$  のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_8$  のアルキルアミノカルボニル基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールアミノカルボニル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_8$  のアルキルアミノ基、 $C_2 \sim C_8$  のアルカノイルアミノ基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールカルボニルアミノ基、エチレンジオキシメチル基、ホルミル基、シアノ基、ニトロ基、又はトリハロメチル基を表し、 $R^{61}$  が水素原子； $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；又はハロゲン原子で

置換されていてもよい  $C_6 \sim C_{12}$  のアリール基を表す (1) 記載の化合物。

(4)  $-X^j-$  が  $-O-$  を表し、 $Y^j$  が  $=CR^{6j}-$  を表し、

$R^{1j}$ 、 $R^{2j}$ 、 $R^{3j}$ 、 $R^{4j}$  及び  $R^{5j}$  が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$  のアルコキシ基、 $C_2 \sim C_6$  のアルコキシアルコキシ基、 $C_2 \sim C_6$  のアルカノイルオキシ基、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_6$  のアルコキシカルボニル基、 $C_7 \sim C_{13}$  のアリールアミノカルボニル基、アミノ基、 $C_2 \sim C_6$  のアルカノイルアミノ基、エチレンジオキシメチル基、ホルミル基、シアノ基、ニトロ基又はトリハロメチル基を表し、 $R^{6j}$  が水素原子； $C_1 \sim C_5$  のアルキル基；又はハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_6 \sim C_{12}$  のアリール基を表す (1) 記載の化合物。

(5)



を表し、 $-X^j-$  が  $-O-$  を表し、 $Y^j$  が  $=CR^{6j}-$  を表し、 $R^{1j}$ 、 $R^{2j}$ 、 $R^{3j}$  及び  $R^{4j}$  が、それぞれ独立して水素原子又はハロゲン原子を表し、 $R^{5j}$  が水素原子を表し、 $R^{6j}$  が水素原子を表し、 $n^j$  が 1 を表し、点線の当該部位の結合が単結合である (1) 記載の化合物。

(6) 5-[6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオンである (1) 記載の化合物。

なお、前記一般式 (I) ないし (X) を有する化合物又はその薬理上許容される塩において、種々の異性体、例えば不斉炭素原子に基づく立体異性体、が存在する場合（例えば、前記一般式 (I) を有する化合物のクロマン環の 2 位及びチアゾリジン環の 5 位の炭素原子は不斉炭素原子である。）、前記一般式 (I) ないし (X) においては、これら不斉炭素原子に基づく立体異性体及びこれら異性体の等量及び非等量混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明の有効成分は、これらの異性体及びこれらの異性体の混合物をもすべて含むもので

ある。

更に、前記一般式 (I) ないし (X) を有する化合物又はその薬理上許容される塩において、例えば、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル環には、種々の互変異性体の存在が考えられる。前記一般式 (I) ないし (X) においては、その互変異性体及びその異性体の等量及び非等量混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明は、これらの異性体及びこれらの異性体の混合物をもすべて含むものである。

更に本発明において、前記一般式 (I) ないし (X) を有する化合物又はその薬理上許容される塩が溶剤和物（例えば水和物）を形成する場合には、これらもすべて含むものである。例えば、前記一般式 (I) ないし (X) を有する化合物又はその薬理上許容される塩が大気中に放置されたり、又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付着したり、水和物を形成する場合がある。本発明にはこのような溶剤和物も含まれる。

更に本発明は、生体内で代謝されることにより、前記一般式 (I) ないし (X) を有する化合物又はその薬理上許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。

本発明の前記一般式 (I) ないし (X) を有する化合物において、好適には、

- i) 5-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン(トログリタゾン)、
- ii) 5-[4-(6-ヒドロキシ-2-メチル-7-メープチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- iii) 5-[4-(6-ヒドロキシ-2-エチル-5, 7, 8-トリメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- iv) 5-[4-(6-ヒドロキシ-2-イソブチル-5, 7, 8-

## 56

トリメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

v) 5-[4-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

vi) 5-[4-(6-エトキシカルボニルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

vii) 5-{4-[2-(3-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル}-2, 4-チアゾリジンジオン、

viii) 5-{4-[2-(4-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル}-2, 4-チアゾリジンジオン、

ix) 5-{4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル}-2, 4-チアゾリジンジオン(ピオグリタゾン)、

x) 5-{4-[2-(6-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル}-2, 4-チアゾリジンジオン、

xi) 5-[ (2-ベンジル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メチル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

xii) 5-[ (2-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-6-イル)メチル]チアゾリジン-2, 4-ジオン(エングリタゾン)、

xiii) 5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル}チアゾリジン-2, 4-ジオン、

xiv) 5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-ビリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジル}チアゾリジン-2, 4-ジオン、

xv) 5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-[4, 5-ジメチルチアゾリル])アミノ)エトキシ]ベンジル}チアゾリジン

- 2, 4-ジオン、

x v i) 5 - { 4 - ( 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - チアゾリル ) アミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x v i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4 - フェニルチアゾリル ] ) アミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x v i i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4 - フェニル - 5 - メチルチアゾリル ] ) アミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x i x) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4 - メチル - 5 - フェニルチアゾリル ] ) アミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x x) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 5 - フェニルオキサゾリル ] ) アミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x x i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - [ 4, 5 - ジメチルオキサゾリル ] ) アミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x x i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( 2 - ピリミジニルアミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x x i i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - アセチル - N - ( 2 - ピリミジニル ) アミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン

x x i v) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - ( 2 - ベンゾチアゾリル ) - N - ベンジルアミノ ) エトキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジオン、

x x v) 5 - { 4 - [ 3 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) プロポキシ } ベンジル } チアゾリジン - 2, 4-ジ

オン、

x x v i ) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ビリジル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジル } チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( B R L - 4 9 6 5 3 ) ,

x x v i i ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - ( 4 - ビフェニル ) エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

x x v i i i ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - ( 4 - フェニルスルホニルフェニル ) エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

x x i x ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - [ 4 - ( 2 - ビリジル ) フェニル ] エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 化合物 A ) ,

x x x ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - [ 4 - ( 3 - ビリジル ) フェニル ] エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

x x x i ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - [ 4 - ( 4 - ビリジル ) フェニル ] エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

x x x i i ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - ( 2 - フェニル - 5 - ビリジル ) エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

x x x i i i ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - ( 2 - メトキシ - 5 - ビリジル ) エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

x x x i v ) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - ( 2 - エトキシ - 5 - ビリジル ) エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、

- x x x v) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - ( 2 - イソプロポキシ - 5 - ビリジル ) エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- x x x v i) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - ( 2 - ベンジル - 5 - ビリジル ) エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- x x x v i i) 4 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] ベンジル ] - 3 , 5 - イソオキサゾリジンジオン、
- x x x v i i i) 4 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] ベンジリデン ] - 3 , 5 - イソオキサゾリジンジオン、
- x x x i x) 4 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ベンゾチエニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] ベンジル ] - 3 , 5 - イソオキサゾリジンジオン、
- x l) 4 - [ 4 - [ 2 - [ 5 - メチル - [ 2 - ( 2 - ビリジルチオ ) エチル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] ベンジル ] - 3 , 5 - イソオキサゾリジンジオン、
- x l i) 5 - { 4 - ( 3 - メチルイミダゾ [ 4 , 5 - b ] ビリジン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル } チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- x l i i) 5 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ [ 4 , 5 - b ] ビリジン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- x l i i i) 5 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 3 - メチルイミダゾ [ 4 , 5 - b ] ビリジン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、
- x l i v) 5 - [ 4 - ( 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルイミダゾ [ 4 , 5 - b ] ビリジン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン -

2, 4-ジオン、

x l v) 5-[4-(5-エトキシ-3-メチルイミダゾ[4, 5-b]  
]ピリジン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,  
4-ジオン、

x l v i) 5-[4-(5-イソプロポキシ-3-メチルイミダゾ[4,  
5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジ  
ン-2, 4-ジオン、

x l v i i) 5-[4-(1-メチルインドリン-2-イルメトキシ)ベン  
ジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

x l v i i i) 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキ  
シ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

x l i x) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-  
2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン  
(化合物B)、

1) 5-[4-(5-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-  
2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

1 i) 5-[4-(1-ベンジルベンズイミダゾール-5-イルメト  
キシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

1 i i) 5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチル  
ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリ  
ジン-2, 4-ジオン、

1 i i i) 5-[4-(5-アセトキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチル  
ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリ  
ジン-2, 4-ジオン、

1 i v) 5-{4-[3-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-  
4-イル)プロピオニル]ベンジル}チアゾリジン-2, 4-  
ジオン、又は



1 v) 5 - [ 6 - ( 2 - フルオロベンジルオキシ ) - 2 - ナフチルメ  
チル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン

である化合物又はその薬理上許容される塩である。

本発明の前記一般式 ( I ) ないし ( X ) を有する化合物において、  
更に好適には、

i) 5 - [ 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル  
クロマン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2,  
4 - ジオン ( トログリタゾン ) 、

ii) 5 - [ 4 - ( 6 - アセトキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル  
クロマン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2,  
4 - ジオン、

iii) 5 - [ 4 - ( 6 - エトキシカルボニルオキシ - 2, 5, 7, 8  
- テトラメチルクロマン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チア  
ゾリジン - 2, 4 - ジオン、

iv) 5 - { 4 - [ 2 - ( 5 - エチル - 2 - ピリジル ) エトキシ ] ベ  
ンジル } - 2, 4 - チアゾリジンジオン ( ビオグリタゾン ) 、

v) 5 - [ ( 2 - ベンジル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾピラ  
ン - 6 - イル ) メチル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン ( エン  
グリタゾン ) 、

vi) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ  
) エトキシ ] ベンジル } チアゾリジン - 2, 4 - ジオン ( B R  
L - 4 9 6 5 3 ) 、

vii) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ [ 1 - [ 4 - ( 2 - ピリジル ) フェニル  
] エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾ  
リジン - 2, 4 - ジオン ( 化合物 A ) 、

viii) 4 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾ  
リル ) エトキシ ] ベンジル ] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジ  
オン、

- i x) 5 - { 4 - ( 3 - メチルイミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル } チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- x) 5 - [ 4 - ( 1 - メチルインドリン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- x i) 5 - [ 4 - ( 1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- x i i) 5 - [ 4 - ( 6 - メトキシ - 1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン ( 化合物 B )、
- x i i i) 5 - [ 4 - ( 5 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7 - テトラメチルベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、
- x i v) 5 - { 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル } チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、又は
- x v) 5 - [ 6 - ( 2 - フルオロベンジルオキシ ) - 2 - ナフチルメチル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン

である化合物又はその薬理上許容される塩である。

本発明の前記一般式 ( I ) ないし ( X ) を有する化合物において、  
最適には、

- i) 5 - [ 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン ( トログリタゾン )、
- i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( 5 - エチル - 2 - ピリジル ) エトキシ ] ベンジル } - 2, 4 - チアゾリジンジオン ( ピオグリタゾン )、
- i i i) 5 - { 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジル } チアゾリジン - 2, 4 - ジオン ( B R L - 49653 )、

## 63

- i v) 5 - [ 4 - [ 2 - [ [ 1 - [ 4 - ( 2 - ピリジル ) フェニル ] エチリデン ] アミノ ] オキシ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 化合物 A ) 、 又は
- v) 5 - [ 4 - ( 6 - メトキシ - 1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 化合物 B ) 、

である化合物又はその薬理上許容される塩である。

## 〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明において使用されるインスリン抵抗性改善物質は、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には、単独で或はぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下若しくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

これらの各種製剤は、常法に従って主薬に、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン糖の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に、錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或は二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広

く使用でき、例えば、ぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

注射剤として調製される場合には、液剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば、水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、或はグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好適には、1～30重量%含まれる量とするのが適当である。

更に、自己免疫疾患としては、例えば、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性強皮症、混合型結合組織病、皮膚筋炎などの全身性自己免疫疾患に分類されるもの；及び、橋本病、原発性粘液水腫、甲状腺中毒症、悪性貧血、潰瘍性大腸炎、自己免疫性萎縮性胃炎、特発性Addison病、男性不妊症、Goodpasture症候群、急性進行性糸球体腎炎、重症筋無力症、多発性筋炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、交感性眼炎、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、心筋梗塞後症候群、リウマチ熱、ルポイド肝炎、原発性胆汁性肝

硬変症、ベーチェット病、CREST症候群などの臓器特異的自己免疫疾患をあげることができる。

本発明において、インスリン抵抗性改善物質の投与量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.1mg（好適には1mg）、上限として、1000mg（好適には500mg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg（好適には0.1mg）、上限として、500mg（好適には200mg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

次に、実施例、試験例及び製剤例を挙げて、本発明を更に詳細に説明する。

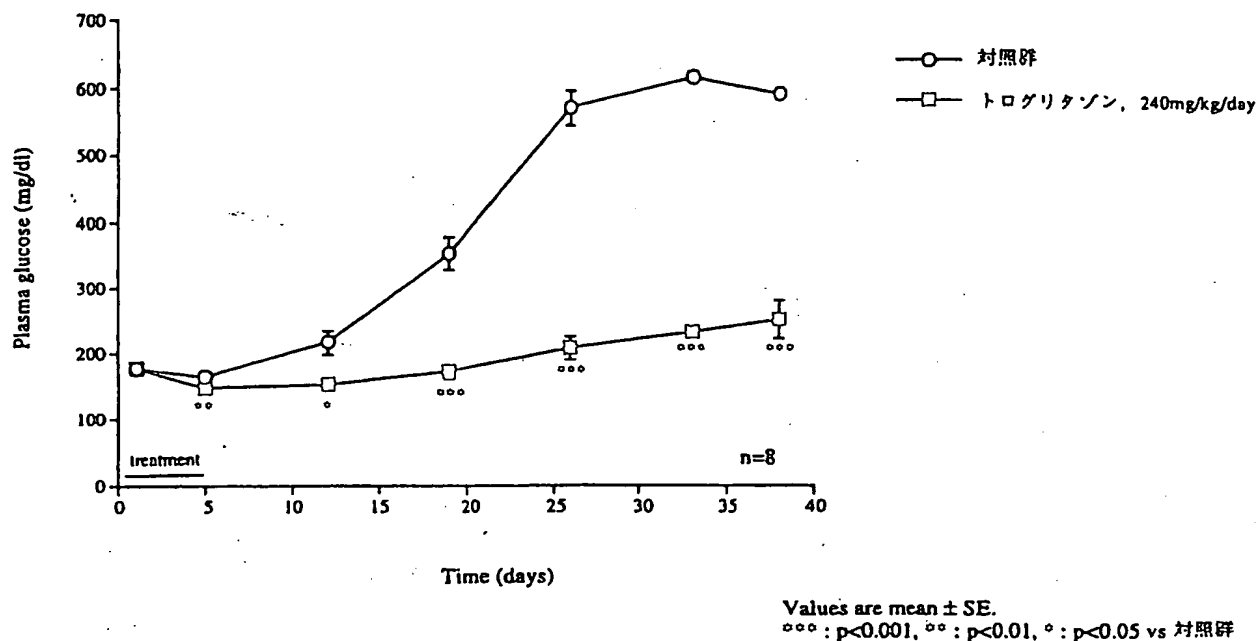
#### 〔実施例〕

##### 実施例1 リンパ球の浸潤抑制作用

8週齢のDBA/2マウスにストレプトゾトシン 40mg/kgを5日間腹腔内投与し、膵島β細胞に対する自己免疫を引き起こさせた。ストレプトゾトシンを投与した初日から38日間、トログリタゾンをF2粉末飼料に0.2%の濃度で混ぜて投与した（240mg/kg/day）。対照群のマウスにはこの間粉末飼料のみを与えた。

ストレプトゾトシン投与開始前、薬物投与期間中、薬物投与最終日に尾静脈より採血し、この血液を遠心分離し、得られた血漿の血糖値をグルコースアナライザー（シノテスト社製）で測定した。結果を図1に示す。図中、縦軸は血漿の血糖値（mg/dl）を表し、横軸は時間（日）を表す。

#### 〔図1〕



上記で用いたマウスを薬物投与最終日に血糖値を測定した後屠殺し、膵臓を摘出してブアン固定した。この膵臓の組織切片を作成し、膵島へのリンパ球の浸潤の程度を光学顕微鏡下で観察した。観察下の全膵島数に対する、リンパ球が浸潤していた膵島の数の割合 (%) を算出し、これをリンパ球の浸潤の程度とした。更に、各マウスを、リンパ球の浸潤の程度が 0 ~ 40 %、40 ~ 60 % のものに分類し、各範囲に分類されるマウスの数の、トログリタゾン投与群及び対照群の全例数に対する割合 (%) を表 1 に示す。

[ 表 1 ]

実験群	リンパ球の浸潤の程度	
	0 ~ 40 %	40 ~ 60 %
対照群	37.5	62.5
トログリタゾン投与群	100	0

上記表 1 に示されるように、対照群においては、62.5 % のマウスの膵島へ

のリンパ球の浸潤の程度が40%乃至60%に達したのに対し、トログリタゾン投与群においては、全てのマウスの脾臓へのリンパ球の浸潤の程度が40%以下であった。この結果からトログリタゾンは、標的細胞へのリンパ球の浸潤を抑制した。

更に上記図1及び表1から、トログリタゾンは標的細胞へのリンパ球の浸潤を抑制し、自己免疫疾患の発症を抑制したことを示している。

#### 実施例2 アジュバント関節炎骨破壊抑制作用

W i n d e rらの方法 (Arthritis Rheum., 第12巻, 第472頁, 1969年) に準じて実施した。1群を5匹としてL e w i sラット (雌性, 8-10週令, 体重160-200g, 日本 Charles River) を使用し、ラットの右後肢足趾皮内にアジュバント (Mycobacterium butyricum の加熱死菌) 100  $\mu$ g / 0.05 ml / pawを注射して関節炎を惹起させた。アジュバントの注射日を0日目として20日目まで、ラットにそれぞれトログリタゾンを0.2%、ピオグリタゾンを0.05%、BRL-49653を0.005%混合した粉末飼料を投与し、同期間対照群のラットには粉末飼料のみを投与した。21日目にラットを屠殺し右後肢足 (注射足) を切断した後、軟X線写真撮影を行い、骨破壊の状態を観察し、スコアで表した。骨破壊のスコアは、骨破壊が発症していない "正常" を0点、" 関節破壊、骨破壊、変形、化骨化の症状" が最も進んでいる状態を4点として、0、1、2、3、4の5段階評価とし、踵骨部と足根骨部から中足骨部にかけての2か所について行った。従って、動物当たりのスコアは、踵骨部と足根骨部から中足骨部にかけての2か所の合計点であり、最高8点とした。

結果を表2に示す。

[表2]

実験群	骨破壊スコア (点)	骨破壊抑制率 (%)
対照群	7.4 $\pm$ 0.4	
トログリタゾン投与群	5.4 $\pm$ 0.2°	27.0



ピオグリタゾン投与群	4.4 ± 1.0	40.5
BRL-49653投与群	4.8 ± 1.2	35.1

\* :  $P < 0.05$  vs 対照群。

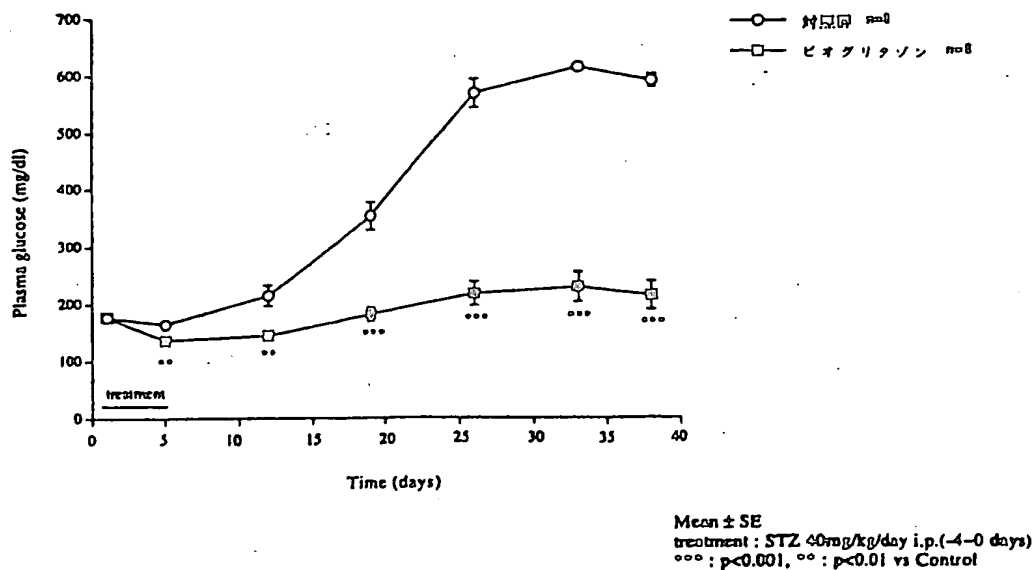
表2から明らかなように、対照群に比べてトログリタゾン投与群は有意な骨破壊抑制作用を示した (Wilcoxon検定法)。ピオグリタゾン投与群、BRL-49653投与群も骨破壊抑制を示した。

### 実施例3 リンパ球の浸潤抑制作用

8週齢のDBA/2マウスにストレプトゾトシン  $40 \text{ mg/kg}$  を5日間腹腔内投与し、膵島 $\beta$ 細胞に対する自己免疫を引き起こさせた。ストレプトゾトシンを投与した初日から38日間、ピオグリタゾンをF2粉末飼料に0.2%の濃度で混ぜて投与した ( $236 \text{ mg/kg/day}$ )。対照群のマウスにはこの間粉末飼料のみを与えた。

ストレプトゾトシン投与開始前、薬物投与期間中、薬物投与最終日に尾静脈より採血し、この血液を遠心分離し、得られた血漿の血糖値をグルコースアナライザー (シノテスト社製) で測定した。結果を図2に示す。図中、縦軸は血漿の血糖値 ( $\text{mg/dl}$ ) を表し、横軸は時間 (日) を表す。

[図2]



上記で用いたマウスを薬物投与最終日に血糖値を測定した後屠殺し、脾臓を摘出してブアン固定した。この脾臓の組織切片を作成し、脾臓へのリンパ球の浸潤の程度を光学顕微鏡下で観察した。観察下の全脾臓数に対する、リンパ球が浸潤していた脾臓の数の割合（％）を算出し、これをリンパ球の浸潤の程度とした。更に、各マウスを、リンパ球の浸潤の程度が0～40％、40～60％のものに分類し、各範囲に分類されるマウスの数の、ピオグリタゾン投与群及び対照群の全例数に対する割合（％）を表3に示す。

[表3]

	リンパ球の浸潤の程度	
	0～40％	40～60％
対照群	37.5	62.5
ピオグリタゾン投与群	100	0

上記表3に示されるように、対照群においては、62.5％のマウスの脾臓へのリンパ球の浸潤の程度が40％乃至60％に達したのに対し、ピオグリタゾン投与群においては、全てのマウスの脾臓へのリンパ球の浸潤の程度が40％以下であった。この結果からピオグリタゾンは、標的細胞へのリンパ球の浸潤を抑制した。

更に上記図2及び表3から、ピオグリタゾンは標的細胞へのリンパ球の浸潤を抑制し、自己免疫疾患の発症を抑制したことを示している。

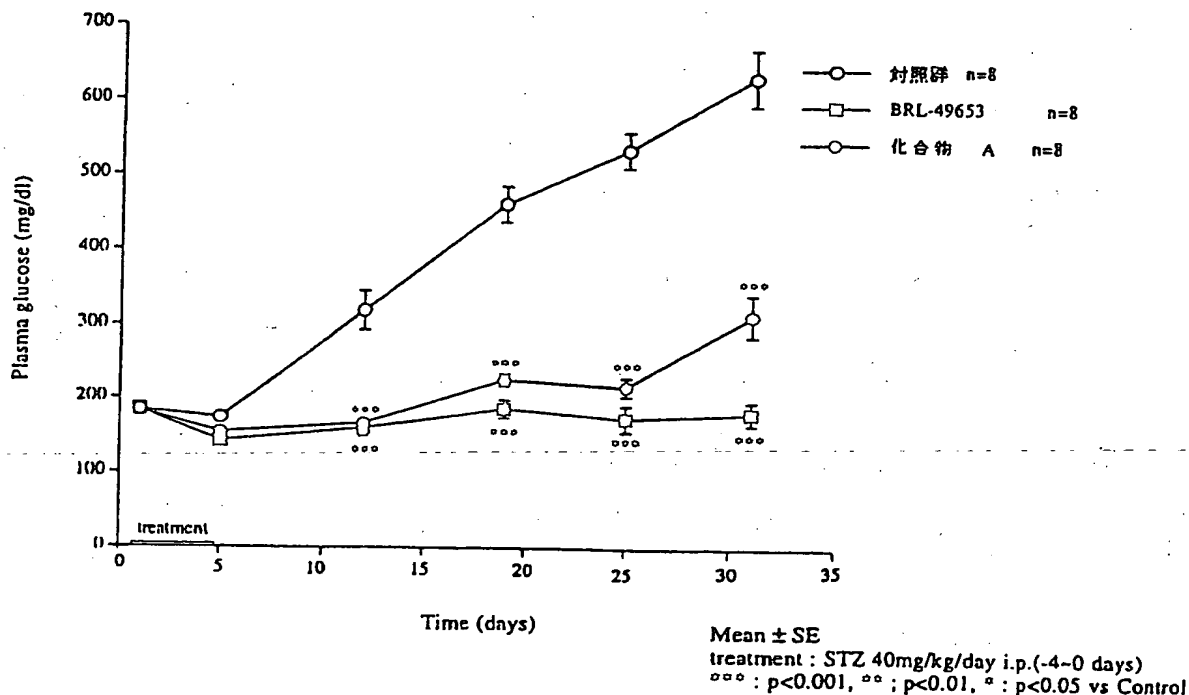
#### 実施例4 リンパ球の浸潤抑制作用

8週齢のDBA/2マウスにストレプトゾトシン 40mg/kgを5日間腹腔内投与し、脾臓β細胞に対する自己免疫を引き起こさせた。ストレプトゾトシンを投与した初日から31日間、BRL-49653又は化合物AをF2粉末飼料に0.1％の濃度で混ぜて投与した（それぞれ、BRL-49653：125mg/kg/日、化合物A：94mg/kg/日）。対照群のマウスにはこの間

粉末飼料のみを与えた。

ストレプトゾトシン投与開始前、薬物投与期間中、薬物投与最終日に尾静脈より採血し、この血液を遠心分離し、得られた血漿の血糖値をグルコースアナライザー（シノテスト社製）で測定した。結果を図3に示す。図中、縦軸は血漿の血糖値（mg/dl）を表し、横軸は時間（日）を表す。

〔図3〕



上記で用いたマウスを薬物投与最終日に血糖値を測定した後屠殺し、膵臓を摘出してブアン固定した。この膵臓の組織切片を作成し、膵島へのリンパ球の浸潤の程度を光学顕微鏡下で観察した。観察下の全膵島数に対する、リンパ球が浸潤していた膵島の数の割合（％）を算出し、これをリンパ球の浸潤の程度とした。更に、各マウスを、リンパ球の浸潤の程度が0～40％、40～60％のものに分類し、各範囲に分類されるマウスの数の、BRL-49653又は化合物A投与群の全例数に対する割合（％）を表4に示す。

〔表4〕

リンパ球の浸潤の程度

7 2

0 ~ 4 0 %

4 0 ~ 6 0 %

	0 ~ 4 0 %	4 0 ~ 6 0 %
対照群	5 5 . 6	4 4 . 4
B R L - 4 9 6 5 3 投与群	1 0 0	0
化合物 A 投与群	1 0 0	0

上記表 4 に示されるように、対照群においては、40%乃至60%の腓島にリンパ球の浸潤が見られたマウスが44.4%に達したのに対し、BRL-49653及び化合物Aを投与した群においては、すべてのマウスにおいて、リンパ球の浸潤が見られた腓島が40%以下であった。すなわちBRL-49653及び化合物Aは標的細胞へのリンパ球の浸潤を抑制した。

更に、上記図 3 及び表 4 から明らかなように、BRL-49653及び化合物Aは標的細胞へのリンパ球の浸潤を抑制し、自己免疫疾患の発症を抑制した。

#### 実施例 5 アジュバント関節炎骨破壊抑制作用

W i n d e r らの方法 (Arthritis Rheum., 第12巻, 第472 頁, 1969年) に準じて実施した。1群を5匹としてL e w i s ラット (雌性、8-10週令、体重160-200g、日本 Charles River) を使用し、ラットの右後肢足踵皮内にアジュバント (Mycobacterium butyricum の加熱死菌) 100  $\mu$ g / 0.05 ml / paw を注射して関節炎を惹起させた。アジュバントの注射日を0日目として20日目まで、ラットにそれぞれ化合物Aを0.1%、化合物Bを0.1%混合した粉末飼料を投与し、同期間対照群のラットには粉末飼料のみを投与した。21日目にラットを屠殺し右後肢足 (注射足) を切断した後、軟X線写真撮影を行い、骨破壊の状態を観察し、スコアで表した。骨破壊のスコアは、骨破壊が発症していない "正常" を0点、"関節破壊、骨破壊、変形、化骨化の症状" が最も進んでいる状態を4点として、0、1、2、3、4の5段階評価とし、踵骨部と足根骨部から中足骨部にかけての2か所について行った。従って、動物当たりのスコアは、踵骨部と足根骨部から中足骨部にかけての2か所の合計点であり、最高8点とした。

結果を表5に示す。

[表5]

実験群	骨破壊スコア (点)	骨破壊抑制率 (%)
対照群	8.0 ± 0.0	
化合物A投与群	6.6 ± 0.7	17.5
化合物B投与群	6.6 ± 0.8	17.5

表5から明らかなように、対照群に比べて化合物A投与群、化合物B投与群は骨破壊を抑制する傾向を示した (Wilcoxon検定法)。

[試験例]

試験例1. 急性毒性

急性毒性を常法に従って測定した。即ち、dd-Yマウス (雄) 3匹に、トログリタゾンを300mg/kg量経口投与した後、5日間観察したが、いずれも生存した。同様に、例示化合物番号2、3、4及び10の化合物の急性毒性を測定した結果、経口投与でいずれも300mg/kg以上であった。

[製剤例]

本発明のインスリン抵抗性改善物質又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する製剤は、例えば次の方法により製造することができる。

製剤例1. 散剤

トログリタゾン 5g、乳糖 895g及びトウモロコシデンプン 100gをブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

製剤例2. 顆粒剤

トログリタゾン 5g、乳糖 865g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液300gを加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

製剤例 3. カプセル剤

トログリタゾン 5 g、乳糖 115 g、トウモロコシデンプン 58 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を V 型混合機を用いて混合した後、3 号カプセルに 180 mg ずつ充填するとカプセル剤が得られる。

製剤例 4. 錠剤

トログリタゾン 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

製剤例 5. 散剤

ピオグリタゾン 5 g、乳糖 895 g 及びトウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

製剤例 6. 顆粒剤

BRL-49653 5 g、乳糖 865 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

製剤例 7. カプセル剤

化合物 A 5 g、乳糖 115 g、トウモロコシデンプン 58 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を V 型混合機を用いて混合した後、3 号カプセルに 180 mg ずつ充填するとカプセル剤が得られる。

製剤例 8. 錠剤

化合物 A 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

[産業上の利用可能性]

本発明のインスリン抵抗性改善物質は、自己免疫疾患（I 型糖尿病を除く。）の予防薬又は治療薬として有用である。

## 請求の範囲

1. インスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

2. 請求の範囲第1項において、

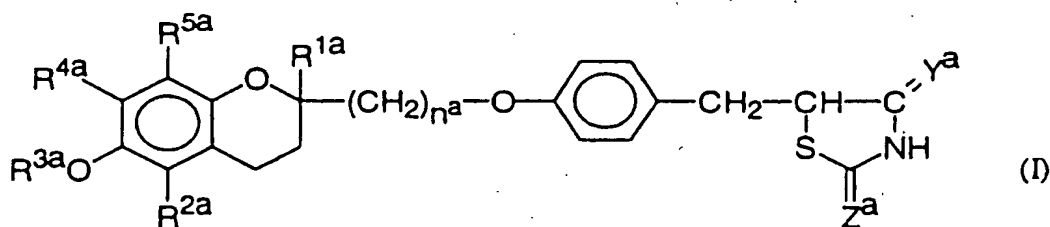
インスリン抵抗性改善物質がチアゾリジンジオン化合物、オキサゾリジンジオン化合物、イソキサゾリジンジオン化合物およびオキサジアゾリジンジオン化合物からなる群から選択された化合物である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

3. 請求の範囲第1項において、

インスリン抵抗性改善物質がチアゾリジンジオン化合物から選択された化合物である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

4. 請求の範囲第1項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式 (I)



〔式中、 $R^{1a}$ 及び $R^{2a}$ は同一又は異なって、水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、

$R^{3a}$ は、水素原子、 $C_1-C_6$ 脂肪族アシル基、 $C_6-C_{10}$ シクロアルキルカルボニル基、置換分を有していてもよいベンゾイル若しくはナフトイル基（該置換分は、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子、アミノ、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ又はニトロ基である。）、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなるヘテロ原子群から選択される1乃至3個のヘテロ原子を含有する4乃至7員複素環アシル基、フェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基、少なくとも1個のハロゲン

原子で置換されたフェニルアセチル若しくはフェニルプロピオニル基、シンナモイル基、 $C_2-C_7$  アルコキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を示し、

$R^{4a}$  及び  $R^{5a}$  は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1-C_6$  アルキル基若しくは  $C_1-C_6$  アルコキシ基を示すか、又は  $R^{4a}$  及び  $R^{5a}$  が一緒になって  $C_1-C_4$  アルキレンジオキシ基を示し、

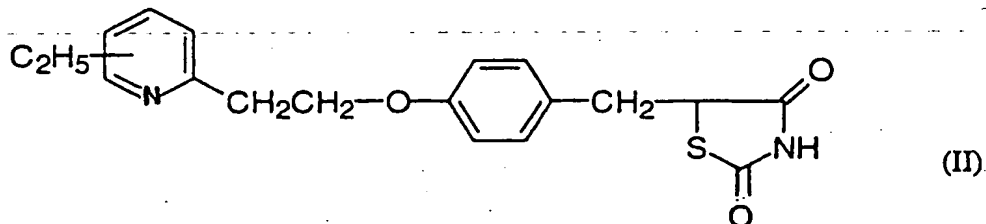
$Y^a$  及び  $Z^a$  は、同一又は異なって、酸素原子又はイミノ基を示し、

$n^a$  は、1乃至3の整数を示す。]

を有する化合物又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

5. 請求の範囲第1項において、

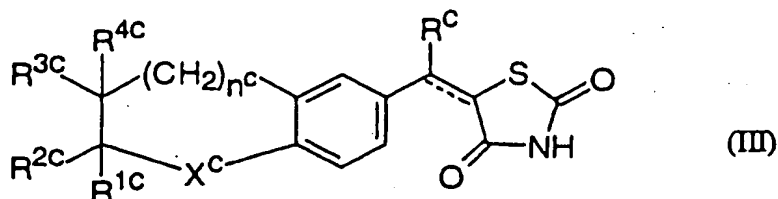
インスリン抵抗性改善物質が一般式 (II)



を有する化合物又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

6. 請求の範囲第1項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式 (III)



[式中、破線は単一結合又は非結合を表し、 $n^a$  は0、1又は2で、 $X^a$  はO、S、 $S=O$ 、 $S(=O)(=O)$  で、 $R^a$  はH、CH<sub>3</sub>、又はC<sub>1</sub>H<sub>5</sub>であり、

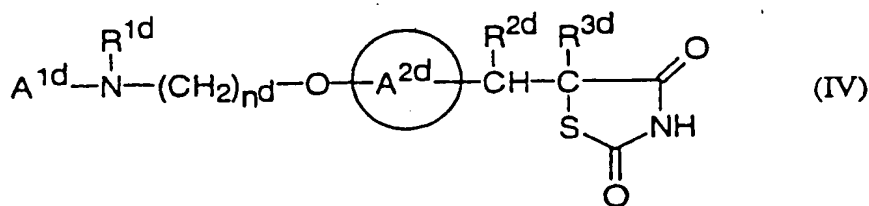


$R^{1c}$ は別個にはH、 $C_6 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ メチル置換シクロアルキル、ピリジル、チエニル、フリル、ナフチル、p-ビフェニリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、 $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$  [ $W^{2c}$ はH、OH、F、Cl、Br、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ チオアルキルである]又は $alk-W^{1c}$  [ $alk$ は $C_1 \sim C_6$ アルキレン、エチリデン又はイソプロピリデンであり、 $W^{1c}$ はH、OH、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ チオアルキル、ピリジル、フリル、チエニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ナフチル、 $C_6 \sim C_7$ シクロアルキル又は $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$ である]で $R^{2c}$ はH又は $CH_3$ で、 $R^{3c}$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6H_4$ 、 $W^{2c}$ 又はベンジルで、 $R^{4c}$ はHであり、 $R^{1c}$ と $R^{2c}$ が一緒になっている場合には、それらは $C_4 \sim C_6$ アルキレンを形成し、 $R^{3c}$ と $R^{4c}$ はそれぞれHであり、 $R^{3c}$ と $R^{4c}$ が一緒になっている場合には、それらは $C_4 \sim C_6$ アルキレンを形成し、 $R^{1c}$ と $R^{2c}$ はそれぞれHであり、 $R^{2c}$ と $R^{3c}$ が一緒になっている場合には、それらは $C_6 \sim C_{10}$ アルキレンを形成し、 $R^{1c}$ と $R^{4c}$ はそれぞれHである。]

を有する化合物又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

7. 請求の範囲第1項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式(IV)



[式中、 $A^{1d}$ は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；

$R^{1d}$ は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基（式中、アリール部分は置換されていても又は未置換でもよい）又は置換又は未置換のアリール基を表し；

$R^{2a}$ 及び $R^{3a}$ はそれぞれ水素を表すか又は $R^{2a}$ 及び $R^{3a}$ は一緒になって結合を表し；

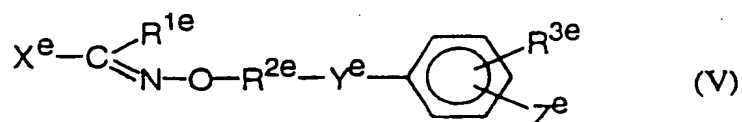
$A^{2a}$ は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そして

$n^a$ は2～6の範囲の整数を表す。]

を有する化合物又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

8. 請求の範囲第1項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式(V)



[式中、

$R^{1*}$ は水素原子又は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、

$R^{2*}$ は炭素数2ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、

$R^{3*}$ は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、炭素数6ないし10個を有するアリール基又は炭素数7ないし12個を有するアラルキル基を示し、

$X^*$ は、1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基又は1ないし3個の置換分 $\alpha$ を有していてもよい複素芳香環基

を示し、

ここに置換分  $\alpha$  は (i) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、 (ii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、 (iii) ヒドロキシ基、 (iv) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ基、 (v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、 (vi) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルケレンジオキシ基、 (vii) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルオキシ基、 (viii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、 (ix) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、 (x) ハロゲン原子、 (xi) ニトロ基、 (xii) アミノ基、 (xiii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、 (xiv) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、 (xv) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル基、 (xvi) 置換分  $\beta$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、 (xvii) 置換分  $\beta$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールオキシ基、 (xviii) 置換分  $\beta$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールチオ基、 (xix) 置換分  $\beta$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールスルホニル基、 (xx) 置換分  $\beta$  を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールスルホニルアミノ基（アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい）、 (xxi) 複素芳香環基、 (xxii) 複素芳香環オキシ基、 (xxiii) 複素芳香環チオ基、 (xxiv) 複素芳香環スルホニル基、並びに (xxv) 複素芳香環スルホニルアミノ基（アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。）を示す。

ここに置換分  $\beta$  は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキ

ル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲン又は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシを示し、

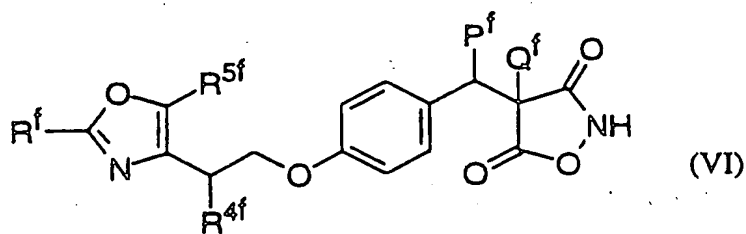
Y° は酸素原子、硫黄原子又は式  $>N-R^{4°}$  を有する基（式中、 $R^{4°}$  は水素原子、炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基又は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシル基を示す。）を示し、

Z° は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基又は 3, 5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基を示す。]

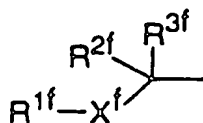
を有するオキシム誘導体又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I 型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

9. 請求の範囲第 1 項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式 (VI)



[式中、 $R^f$  は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい縮合複素環基、又は下記一般式

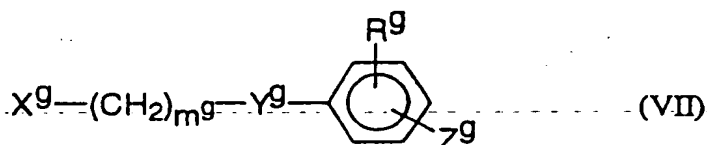


[式中、 $R^{1'}$ は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は同一又は異なっているとしてもよくそれぞれ水素原子又は低級アルキル基であり、 $X^1$ は酸素原子、硫黄原子又は二級アミノ基である)で表される基であり、 $R^{4'}$ は水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^{5'}$ は低級アルキルであり、 $P^1$ 及び $Q^1$ はそれぞれ水素原子であるか又は $P^1$ と $Q^1$ は一緒になって結合を表す。]

を有するイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患(但し、I型糖尿病を除く。)の予防剤又は治療剤。

1.0. 請求の範囲第1項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式(VII)



[式中、

$X^9$ はインドール環基、インドリン環基、アザインドール環基、アザインドリン環基、イミダゾピリジン環基又はイミダゾピリミジン環基を示し、これらの環は1ないし3個の後述する置換分(a)を有していてもよく、

$Y^9$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、

$Z^9$ は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基、3,5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基又はN-ヒドロキシウレイドメチル基を示し、

$R^9$ は水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミ

ノ基（該置換分（b）は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。）又は炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示し、

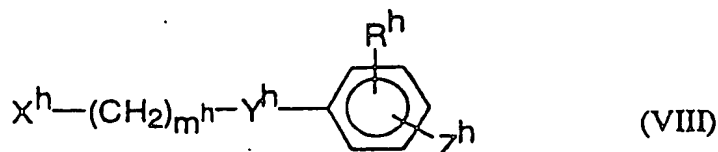
$m$  は 1 ないし 5 の整数を示し、

ここに置換分（a）は、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニルチオ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分（b）を有していてもよいアミノ基（該置換分（b）は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。）、置換分（c）を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基（該置換分（c）は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分（b）を有していてもよいアミノ基）、又は置換分（c）を有していてもよい炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す。  
]

を有する複素環化合物又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I 型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

1 1. 請求の範囲第 1 項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式(VIII)



[式中、

$X^h$  はベンズイミダゾール環基を示し、該基は1ないし5個の後述する置換分(a)を有していてもよく、

$Y^h$  は酸素原子又は硫黄原子を示し、

$Z^h$  は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニルメチル基、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基、3,5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基又はN-ヒドロキシウレイドメチル基を示し、

$R^h$  は水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、置換分(b)を有していてもよいアミノ基(該置換分(b)は炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数6ないし10個を有するアリール基、炭素数1ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数8ないし12個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数7ないし11個を有する芳香族アシル基を示す。)又は炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示し、

$m^h$  は1ないし5の整数を示し、

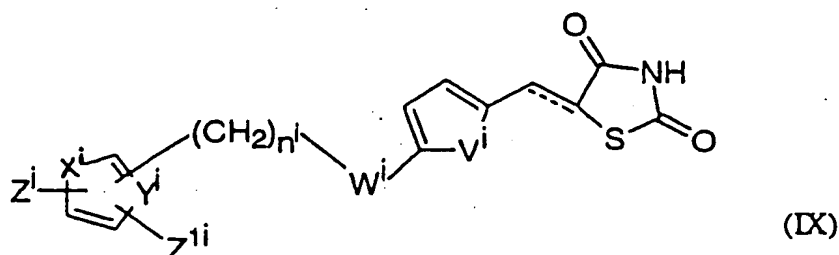
ここに置換分(a)は、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、フェニ

ルチオ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基 (該置換分 (b) は炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、炭素数 1 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基、炭素数 8 ないし 12 個を有する芳香脂肪族アシル基又は炭素数 7 ないし 11 個を有する芳香族アシル基を示す。)、置換分 (c) を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基 (該置換分 (c) は炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、置換分 (b) を有していてもよいアミノ基)、又は置換分 (c) を有していてもよい炭素数 7 ないし 11 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基を示す。

を有する縮合複素環化合物又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患 (但し、I 型糖尿病を除く。) の予防剤又は治療剤。

12. 請求の範囲第 1 項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式 (IX)



[式中、

点線は結合又は結合なしを示し、

$V'$  は  $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$  もしくは  $S$  であり、

$W'$  は  $CH_2$ 、 $CHOH$ 、 $CO$ 、 $C=NOR^i$  もしくは  $CH=CH$  であり、

$X'$  は  $S$ 、 $O$ 、 $NR^{ii}$ 、 $-CH=N-$  もしくは  $-N=CH-$  であり、



$Y^1$  はCHもしくはNであり、

$Z^1$  は水素、 $(C_1 \sim C_7)$  アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニル又は同一もしくは異なる $(C_1 \sim C_3)$  アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_3)$  アルコキシ、フルオロ、クロルもしくはブロモである基により1置換もしくは2置換されたフェニルであり、

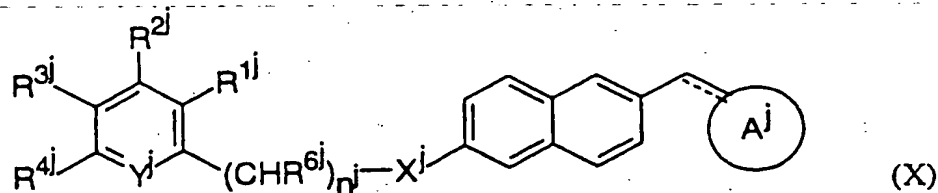
$Z^{11}$  は水素もしくは $(C_1 \sim C_3)$  アルキルであり、

$R^1$  および  $R^{11}$  はそれぞれ独立して水素もしくはメチルであり、かつ  $n^1$  は1、2もしくは3である。]

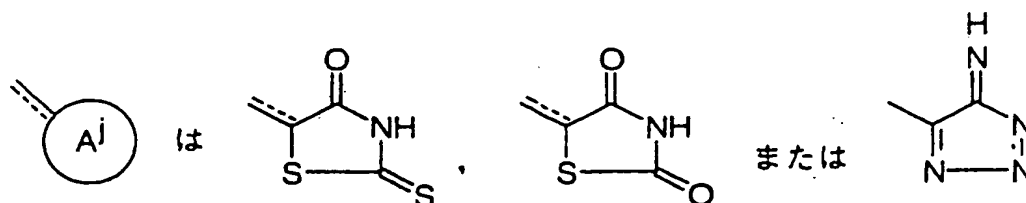
を有する化合物又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

13. 請求の範囲第1項において、

インスリン抵抗性改善物質が一般式(X)



[上記一般式(X)中、



を表し、

$-X^j-$  は  $-O-$  又は  $-S-$  を表し、

$=Y^j-$  は  $=N-$  又は  $=CR^{5j}-$  を表し、

$R^{1j}$ 、 $R^{2j}$ 、 $R^{3j}$ 、 $R^{4j}$  および  $R^{5j}$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン

原子、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコシアルコキシ基、アリールオキシ基、アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、カルボキシル基、アルコシカルボニル基、アリールオシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、エチレンジオキシメチル基、ホルミル基、シアノ基、ニトロ基、又はトリハロメチル基を表し、

$R^{6j}$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、又は置換されていてもよいアリール基を表し、

$n^j$ は0～3の整数を表し、点線は当該部分の結合が二重結合であってもよいことを表す。)

を有するナフタレン誘導体又はその薬理上許容される塩である自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

14. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第13項から選択される1項に記載のインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有するリンパ球浸潤抑制作用に起因する自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

15. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第13項から選択される1項に記載のインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する全身性自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

16. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第13項から選択される1項に記載のインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する臓器特異的自己免疫疾患（但し、I型糖尿病を除く。）の予防剤又は治療剤。

17. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第13項から選択される1項に記載のインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防剤又は治療剤。

18. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第13項から選択される1項に記載のインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する若年関節リウマチの予防剤又は治療剤。

19. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第13項から選択される1項に記載のインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する全身性エリテマトーデスの予防剤又は治療剤。

20. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第13項から選択される1項に記載のインスリン抵抗性改善物質を有効成分として含有する橋本病の予防剤又は治療剤。

PCT/JP97/01827

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/01827

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>1</sup> A61K45/00, C07D413/12, C07D417/12, A61K31/42,  
A61K31/425

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>1</sup> A61K45/00, C07D413/12, C07D417/12, A61K31/42,  
A61K31/425

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の 号
A	JP, 5-506430, A (ジ・アツプジオン・カンパニー) 22. 9月. 1993 (22. 09. 93) 請求の範囲 & WO, 9112003, A	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 08. 97

国際調査報告の発送日

26.08.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4C 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452